



**UFSM**

**Tese de Doutorado**

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE  
CALCOGENETOS DERIVADOS DE  
PEPTÍDEOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

---

**RICARDO SAMUEL SCHWAB**

**PPGQ**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2010**

# **SÍNTESE E APLICAÇÃO DE CALCOGENETOS DERIVADOS DE PEPTÍDEOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

Por

**RICARDO SAMUEL SCHWAB**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Doutor em Química.**

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA APROVA A TESE DE  
DOUTORADO

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE CALCOGENETOS DERIVADOS DE  
PEPTÍDEOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

ELABORADA POR:

**Ricardo Samuel Schwab**

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
**DOUTOR EM QUÍMICA**

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira - UFPR

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso - UFSM

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho - UNISC

Santa Maria, 12 de Julho de 2010

*Aos meus pais, Sérgio e Ana, que muitas vezes sacrificaram os seus sonhos para realizar os meus, proporcionando uma educação de qualidade, o meu mais profundo reconhecimento e a minha admiração.  
A vocês é dedicado este trabalho.*

*À Pâmela, minha namorada, amiga,  
conselheira, companhia de todas as horas. Que mesmo quando  
eu estava na Alemanha soube sempre me incentivar e transmitir o seu  
carinho. Palavras jamais serão suficientes para expressar a minha gratidão por  
todo o amor, paciência e compreensão. Esta conquista, sem dúvida, também é sua.*

*Ao Prof. Braga, meus sinceros agradecimentos  
pela orientação durante a Pós-Graduação. Fica aqui expressado  
o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos,  
pela liberdade para a execução dos trabalhos  
e acima de tudo pela grande amizade.*

## AGRADECIMENTOS

Aos antigos: *Márcio (Amarello), Fabrício, Jasquer, Priscila, Wolmar, Anuj, Thiago, Minéia, Galetto, Anderson (Boss), Roger Konnan, Fábio, Graciane, Anna, Marcelo (Cabelo), Paulo (Xitara), Vanessa, Juliano (Bolachinha), Fabiano, Greice, Oliver, Dimitar (Dimi) e atuais: Eduardo, Cris, Letiére, Devender, Kashif, Senthil, Salman, Diego, Josimar, Patrícia, Rafael, Caroline, Camila, Fernanda, Augusto, colegas e amigos do Laboratório que por quase cinco anos foram convivência diária, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período. É chegada a hora da despedida, mas certamente fica a saudade da convivência e as boas lembranças.*

*Aos colegas do Laboratório do Prof. Gilson: pela convivência durante a realização desse trabalho, pela amizade e companheirismo.*

*Aos colegas do Laboratório do Prof. Cláudio agradeço não só pela convivência, mas também pelos empréstimos de material sempre que necessário.*

*Ao Eduardo e Graciane, amigos de longa data, desde o início do curso de Pós-Graduação, obrigado pela parceria ao longo desses anos todos.*

*A Cris, Senthil, Kashif, Benhur, Adri e Pâmela, eternos frequentadores da Bella Trento. Certamente esses momentos de descontração e conversas fiadas farão falta...*

*Ao Juliano, Roger e Anderson um agradecimento especial pela grande amizade e dedicação sempre demonstrada ao longo no desenvolvimento deste trabalho e pelas noites mal dormidas no laboratório. Desejo a vocês muito sucesso tanto nas suas vidas pessoais quanto profissional.*

*À Pâmela e ao Prof. Luciano, pela leitura desse trabalho e pelas inúmeras correções e sugestões realizadas.*

*Ao Gilson e à Cristina, pela amizade e incentivo em muitos momentos desse período.*

*Aos Profs. Luciano e Wolmar, meus primeiros Professores de Química Orgânica, na Universidade, pelo ensino empolgante, orientação quando da decisão para seguir a carreira na Pós-Graduação e principalmente pela amizade.*

*Aos Profs. Ludger Wessjohann e Bernhard Westermann pelo apoio, amizade e orientação durante a minha estadia em Halle Saale (Alemanha).*

*Aos colegas e professores do NWC - Institut of Plant Biochemistry de Halle Saale colaboração e apoio.*

*Ao Cristiano, Ricardo (Paraíba), Cecília e Martin pela parceria forte, durante a minha passagem pela Alemanha.*

*Ao Amarello e ao Prof. Diogo pelas idéias e trabalhos em conjunto.*

*Ao Prof. Paulo (UFRGS), pela realização de análises de rotação óptica.*

*À Angélica e sua equipe do Laboratório de Ressonância pelos espectros de RMN.*

*Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.*

*Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.*

*À Tia Teresa (Tia da Faxina), pelo bom humor com que sempre agüentou todas as nossas brincadeiras.*

*Às agencias financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*À minha família e amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.*



*A DEUS, por iluminar o meu caminho. “O Senhor é meu Pastor e nada me faltará”.*

## RESUMO

### **Título: SÍNTESE E APLICAÇÃO DE CALCOGENETOS DERIVADOS DE PEPTÍDEOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA**

Autor: Ricardo Samuel Schwab

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho, desenvolveu-se uma rota sintética para a síntese de calcogenetos derivados de peptídeos quirais contendo enxofre, selênio ou oxigênio para serem empregados como catalisadores em diferentes reações enantiosseletivas. Na síntese desses compostos utilizaram-se estratégias sintéticas flexíveis, conferindo aos mesmos um caráter modular, o que permitiu a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural. Como material de partida para síntese dos tio aminoésteres, foram utilizados os aminoácidos *L*-cisteína e *L*-metionina, enquanto para a preparação do seleno aminoéster, foi utilizado o aminoácido *L*-serina. O aminoéster derivado da *O*-Bn-*L*-serina foi adquirido comercialmente.

A estratégia utilizada na síntese dos calcogenetos derivados de peptídeos envolveu a reação de formação da ligação amida entre o aminoácido *N*-Boc-*L*-prolina e os cloridratos dos calcogeno aminoésteres. Posteriormente os calcogeno peptídeos foram reduzidos com reagentes de Grignard ou NaBH<sub>4</sub>, levando aos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos, em bons rendimentos. A última etapa de síntese envolveu a remoção do grupo Boc em meio ácido, levando aos compostos, em bons rendimentos.

Os calcogenetos derivados de peptídeos foram empregados como organocatalisadores em reações de adição aldólica. Diversas variações nas condições reacionais foram realizadas e excessos enantioméricos de até 94 % foram obtidos. Os melhores resultados foram obtidos para o organocatalisador, derivado do aminoéster da *L*-cisteína benzilada.

Outro tipo de reação, em que foi testado o potencial dos ligantes preparados, foi na reação de adição enantiosseletiva de arilzinco a aldeídos, utilizando como precursores ácidos borônicos. Observou-se que o ligante derivado do seleno aminoéster foi o que apresentou maior eficiência, levando aos diarilcarbinóis desejados em excelentes rendimentos e excessos enantiomérico de até 91 %.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado

Santa Maria, 12 de Julho de 2010

## ABSTRACT

### Title: **SYNTHESIS AND APPLICATION OF CHALCOGENIDES PEPTIDES DERIVATIVES IN ASYMMETRIC CATALYSIS**

Author: Ricardo Samuel Schwab

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In the present work, we have developed a flexible, modular synthetic route for the preparation of new chiral chalcogen peptide derivatives containing sulfur, selenium or oxygen and evaluate their application as catalysts in enantioselective reactions. This modular approach allowed the preparation of a series of chiral compounds with a high structural diversity.

In our synthetic route we employed an amide bond formation between *N*-protected *L*-proline and chalcogen amino ester hydrochloride to produce chalcogen peptides in high yields. We used the amino acids *L*-cysteine and *L*-methionine as sulfur amino esters, whereas seleno amino ester was prepared from *L*-serine. *O*-Bn-*L*-serine is commercially available. Subsequently, chalcogen peptides were reduced with NaBH<sub>4</sub> or Grignard reagents, leading to the formation of *N*-Boc chalcogenides peptide derivatives in good yields. Deprotection of Boc, under acid condition led to the formation of the target chiral compounds in good yields.

Chiral chalcogenides peptides derivatives were then employed as organocatalysts in enantioselective aldol reactions. Several different reaction conditions were screened and enantiomeric excess up to 94 % was achieved for the aldol products. The best result was achieved for organocatalyst derived from *L*-Bn-cysteine methyl ester.

Extending the application of chalcogenides peptides derivatives which were previously used for aldol reactions, we decided to evaluate the potential of these compounds as catalysts in the asymmetric addition reaction of arylboronic acids to aromatic aldehydes under classical reaction conditions. It was observed that ligand derived from seleno amino ester promoted conveniently this reaction, furnishing the desired products in excellent yields and stereoselectivities up to 91 %.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Ph.D. Thesis in Chemistry  
Santa Maria, 12<sup>th</sup> July 2010

## SUMÁRIO

<i>Agradecimentos</i> .....	vii
<i>Resumo</i> .....	x
<i>Abstract</i> .....	xii
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xix
<i>Lista de Figuras</i> .....	xx
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	xxii
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	8
1.1 <i>Química Assimétrica</i> .....	9
1.2 <i>Origem da Organocatálise Assimétrica</i> .....	10
1.2.1 <i>Reações Aldólicas Enantiosseletivas</i> .....	16
1.2.2 <i>Reações Aldólicas utilizando Organocatalisadores</i> .....	17
1.2.3 <i>Mecanismo e Estados de Transição</i> .....	19
1.2.4 <i>O Papel dos Organocatalisadores em Reações de Adição Aldólica Intermolecular</i> .....	24
1.3 <i>Arilações Catalíticas Enantiosseletivas de Aldeídos</i> .....	31
1.3.1 <i>Reações de Arilação Catalítica de Aldeídos Empregando <math>\text{Ph}_2\text{Zn}</math> como Fonte de Grupamento Arila</i> .....	32
1.3.2 <i>Reações de Arilação Catalítica de Aldeídos Empregando Ácidos Borônicos como Fonte de Grupamento Arila</i> .....	33
1.3.3 <i>Aspectos Mecanísticos</i> .....	34
1.3.4 <i>O Papel dos Ligantes em Reações de Arilação de Aldeídos Utilizando Ácidos Borônicos</i> .....	36
1.4 <i>Catalisadores Bifuncionais em Reações Assimétricas</i> .....	45
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	50
2.1. <i>Preparação dos Calcogenetos Derivados de Peptídeos</i> .....	51
2.2. <i>Aplicação dos Calcogenetos Derivados de Peptídeos Quirais em Catálise Assimétrica</i> .....	88
2.2.1. <i>Adição Aldólica Enantiosseletiva</i> .....	89

2.2.2 Adição Enantiosseletiva de Grupamentos Arílicos a Aldeídos Via Ácidos Borônicos .....	100
<b>Considerações Finais e Conclusões .....</b>	<b>113</b>
<b>Capítulo 3: Parte Experimental .....</b>	<b>116</b>
3.1 <i>Materiais e Métodos</i> .....	117
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	117
3.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência .....	117
3.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução .....	117
3.1.4 Rota-evaporadores .....	118
3.1.5 Polarímetro .....	118
3.1.6 Solventes e Reagentes .....	118
3.2 <i>Procedimentos Experimentais</i> .....	119
3.2.1 Procedimento Geral para a Alquilação do Enxofre do Aminoácido cloridrato de ( <i>L</i> )-cisteína ( <b>1a-c</b> ) .....	119
3.2.2 Cloridrato de ( <i>S</i> )-2-amino-3-hidroxi propanoato de metila ( <b>3</b> ) .....	119
3.2.3 ( <i>S</i> )-2-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-3-hidroxi propanoato de metila ( <b>4</b> ) .....	120
3.2.4 ( <i>S</i> )-2-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-3-metilsulfoniloxi propanoato de metila ( <b>5</b> ) .....	120
3.2.5 Preparação do ( <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -butoxicarbonilamino)-3-(benzilseleno) propanoato de metila ( <b>6</b> ) .....	121
3.2.6 Procedimento Geral para Síntese dos Aminoésteres ( <b>7a-d</b> ) .....	121
Cloridrato de ( <i>R</i> )-2-amino-3-(benziltio) propanoato de metila ( <b>7a</b> ) ...	122
Cloridrato de ( <i>R</i> )-2-amino-3-(metiltio) propanoato de metila ( <b>7b</b> ) .....	122
Cloridrato de ( <i>R</i> )-2-amino-3-(etiltio) propanoato de metila ( <b>7c</b> ) .....	122
Cloridrato de ( <i>S</i> )-2-amino-4-(metiltio) butanoato de metila ( <b>7d</b> ) .....	122
3.2.7 ( <i>R</i> )-2-(amino)-3-(benzilseleno) propanoato de metila ( <b>7e</b> ) .....	122
3.2.8 ( <i>S</i> )-1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico ( <b>8</b> ) .....	123
3.2.9 Procedimento Geral para Síntese dos Calcogeno Peptídeos ( <b>9a-g</b> ) .....	123
( <i>S</i> ) - 2- [( <i>R</i> ) - 3- (benziltio) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>tert</i> -butila ( <b>9a</b> ) .....	124

(S) - 2- [(R) - 3- (metiltio) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>9b</b> ) .....	124
(S) - 2- [(R) - 3- (etiltio) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>9c</b> ) .....	125
(S) - 2- [(S) - 1- metoxi 4- (metiltio) - 1- oxobutan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>9d</b> ) .....	125
(S) - 2- [(R) - 3- (benzilseleno) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>9e</b> ) .....	125
(S) - 2- [(S) - 3- (benziloxi) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>9f</b> ) .....	126
(S) - 2- [(S) - 1- metoxi - 1- oxo- 3- fenilpropan- 2- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>9g</b> ) .....	126
3.2.10. Síntese do (S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- hidroxipropan - 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11ai</b> ) .....	126
3.2.11. Procedimento Geral para Síntese dos <i>N</i> -Boc calcogenetos derivados de peptídeos ( <b>11</b> ) .....	127
(S) - 2- [(R) - 3- (benziltio) - 1- hidroxí - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11ah</b> ) .....	127
(S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- hidroxí- 3- metilbutan - 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11aj</b> ) .....	128
(S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- etil 3- hidroxipentan - 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11al</b> ) .....	128
(S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- decil 3- hidroxitridecan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11ak</b> ) .....	128
(S) - 2- [(R) - 3- benzil 1- (benziltio) 3- hidroxí - 4- fenilbutan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11am</b> ) .....	129
(S) - 2- [(R) - 1- hidroxí 3- (metiltio) - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11bh</b> ) .....	129
(S) - 2- [(R) - 3- (etiltio) - 1- hidroxí 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11ch</b> ) .....	130
(S) - 2- [(S) - 1- hidroxí 4- (metiltio) - 1,1- difenilbutan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11dh</b> ) .....	130



(S) - 2- [(R) - 3- (benzilseleno) - 1- hidróxi - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11eh</b> ) .....	130
(S) - 2- [(R) - 1- (benzilseleno) - 3- etil 3- hidróxi pentan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11el</b> ) .....	131
(S) - 2- [(S) - 3- (benzilóxi) - 1- hidróxi - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11fh</b> ) .....	131
(S) - 2- [(S) - 1- hidróxi - 1,1,3- trifenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de <i>terc</i> -butila ( <b>11gh</b> ) .....	132
3.2.12. Procedimento Geral para Síntese dos $\beta$ -prolilaminoálcoois ( <b>12</b> ) ..	132
(S)- N- [(R)- 3- (benziltio) - 1- hidróxi - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12ah</b> ) .....	132
(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- hidróxi propan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12ai</b> ) .....	133
(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- hidróxi - 3- metilbutan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12aj</b> ) .....	133
(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- etil - 3- hidróxi pentan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12al</b> ) .....	133
(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- decil - 3- hidróxi tridecan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12ak</b> ) .....	134
(S)- N- [(R)- 3- benzil 1- (benziltio) - 3- hidróxi - 4- fenilbutan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12am</b> ) .....	134
(S)- N- [(R)- 1- hidróxi - 3- (metiltio) - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12bh</b> ) .....	135
(S)- N- [(R)- 3- (etiltio) - 1- hidróxi - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12ch</b> ) .....	135
(S)- N- [(S)- 1- hidróxi - 4- (metiltio) - 1,1- difenilbutan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12dh</b> ) .....	135
(S)- N- [(R)- 3- (benzilseleno) - 1- hidróxi - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12eh</b> ) .....	136
(S)- N- [(R)- 1- (benzilseleno) - 3- etil - 3- hidróxi pentan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida ( <b>12el</b> ) .....	136
3.2.13 Procedimento Geral para Adição Aldólica Enantiosseletiva ( <b>15a-i</b> )	136

( <i>R</i> )- 4-hidroxi-4-fenilbutan-2-ona ( <b>15a</b> ) .....	137
( <i>R</i> )-4-(4-clorofenil)-4-hidroxibutan-2-ona ( <b>15b</b> ) .....	137
( <i>R</i> )-4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona ( <b>15c</b> ) .....	137
( <i>R</i> )-4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)butan-2-ona ( <b>15d</b> ) .....	138
( <i>R</i> )-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)butan-2-ona ( <b>15e</b> ) .....	138
( <i>R</i> )-4-hidroxi-4-(2-metilfenil)butan-2-ona ( <b>15f</b> ) .....	138
( <i>R</i> )-4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona ( <b>15g</b> ) .....	139
( <i>R</i> )-4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)butan-2-ona ( <b>15h</b> ) .....	139
(±)-2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)cicloexanona ( <b>15i</b> ) .....	139
3.2.14 Procedimento Geral para Obtenção dos Ácidos Borônicos .....	140
3.2.15 Procedimento Geral para Adição Enantiosseletiva de Grupamentos Arila a Aldeídos ( <b>17a-h</b> ) .....	140
( <i>S</i> )- (4-metilfenil)fenilmetanol ( <b>17a</b> ) .....	141
( <i>S</i> )- (4-metóxfenil)fenilmetanol ( <b>17b</b> ) .....	141
( <i>S</i> )- (4-clorofenil)fenilmetanol ( <b>17c</b> ) .....	141
( <i>S</i> )- (2-metilfenil)fenilmetanol ( <b>17d</b> ) .....	141
( <i>S</i> )- (2-metóxfenil)fenilmetanol ( <b>17e</b> ) .....	142
( <i>S</i> )- (2-clorofenil)fenilmetanol ( <b>17f</b> ) .....	142
( <i>R</i> )- (4-metilfenil)fenilmetanol ( <b>17g</b> ) .....	142
( <i>R</i> )- (4-clorofenil)fenilmetanol ( <b>17h</b> ) .....	143
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	144
<b>Capítulo 4: Espectros Selecionados</b> .....	156
<b>Anexos</b> .....	208

## LISTA DE TABELAS

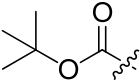
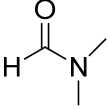

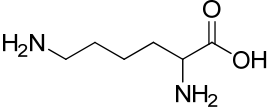
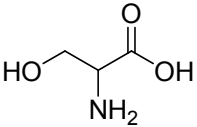
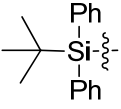
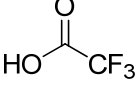

<b>Tabela 1 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos tio aminoésteres <b>7a-d</b> .....	54
<b>Tabela 2 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>4, 5, 6 e 7e</b> ...	56
<b>Tabela 3 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C da <i>N</i> -Boc- <i>L</i> -Prolina <b>8</b> .....	58
<b>Tabela 4 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos calcogeno peptídeos <b>9a-f</b>	59
<b>Tabela 5 -</b>	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos <b>11</b> ....	62
<b>Tabela 6 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos <i>N</i> -Boc calcogenetos derivados de peptídeos <b>11</b> .....	69
<b>Tabela 7 -</b>	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos <i>N</i> -Boc calcogenetos derivados de peptídeos <b>11</b> .....	73
<b>Tabela 8 -</b>	Dados de rendimento e rotação óptica dos compostos <b>12</b> ....	76
<b>Tabela 9 -</b>	Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>12</b> .....	83
<b>Tabela 10 -</b>	Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos calcogenetos derivados de peptídeos <b>12</b> .....	87
<b>Tabela 11 -</b>	Adição aldólica entre a acetona e o benzaldeído utilizando organocatalisador <b>12ah</b> .....	90
<b>Tabela 12 -</b>	Adição aldólica entre a acetona e o benzaldeído utilizando organocatalisador <b>12</b> .....	92
<b>Tabela 13 -</b>	Adição aldólica entre a acetona e diferentes aldeídos utilizando organocatalisador <b>12ah</b> .....	95
<b>Tabela 14 -</b>	Arilação do <i>p</i> -tolualdeído na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco .....	104
<b>Tabela 15 -</b>	Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral <b>12ah</b> .....	106

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Estrutura geral dos calcogenetos derivados de peptídeos ....	5
<b>Figura 2 -</b>	Formas enantioméricas da Carvona .....	9
<b>Figura 3 -</b>	Isômeros <i>L</i> e <i>D</i> de aminoácidos .....	10
<b>Figura 4 -</b>	Enantiômeros ( <i>S</i> ) e ( <i>R</i> ) da Talidomida .....	10
<b>Figura 5 -</b>	Compostos biologicamente ativos, sintetizados através de reações de organocatálise .....	15
<b>Figura 6 -</b>	Diferentes modos de atuação da prolina como catalisador ...	19
<b>Figura 7 -</b>	Modelos de Estado de Transição para a <i>L</i> -prolina .....	21
<b>Figura 8 -</b>	Geometria das estruturas dos estados de transição para a reação entre a cicloexanona e o benzaldeído .....	24
<b>Figura 9 -</b>	Organocatalisadores derivados da prolina, empregados em reações aldólicas .....	27
<b>Figura 10 -</b>	Organocatalisadores .....	30
<b>Figura 11 -</b>	Organocatalisadores imobilizados em polímeros e líquidos iônicos .....	31
<b>Figura 12 -</b>	Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia .....	35
<b>Figura 13 -</b>	Ligantes derivados de aminoálcoois empregados em reações de arilação .....	40
<b>Figura 14 -</b>	Ligantes contendo enxofre e selênio, empregados em reações de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos .....	43
<b>Figura 15 -</b>	Ligante derivado do aminoácido <i>L</i> -cisteína sintetizado por Zhao e colaboradores .....	44
<b>Figura 16 -</b>	Catalisadores bifuncionais Tipo <b>A</b> e <b>B</b> .....	46
<b>Figura 17 -</b>	Estados de transição proposto pelos autores para reação de adição aldólica .....	48
<b>Figura 18 -</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do calcogeneto derivado de peptídeo <b>11ah</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	64
<b>Figura 19 -</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do calcogeneto derivado de peptídeo <b>11ah</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100MHz .....	66

<b>Figura 20</b> -	Espectro de RMN-2D HETCOR do calcogeneto derivado de peptídeo <b>11ah</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	67
<b>Figura 21</b> -	Espectro de RMN-2D COSY do calcogeneto derivado de peptídeo <b>11ah</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	68
<b>Figura 22</b> -	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do calcogeneto derivado de peptídeo <b>12aj</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	78
<b>Figura 23</b> -	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do calcogeneto derivado de peptídeo <b>12aj</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100MHz .....	79
<b>Figura 24</b> -	Espectro de RMN-2D HETCOR do calcogeneto derivado de peptídeo <b>12aj</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	81
<b>Figura 25</b> -	Espectro de RMN-2D COSY do calcogeneto derivado de peptídeo <b>12aj</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	82
<b>Figura 26</b> -	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do produto de adição aldólica <b>15i</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz .....	97
<b>Figura 27</b> -	Constantes de acomplamento para o produto de adição aldólica <b>15i</b> ( <i>anti</i> e <i>sin</i> ) .....	97
<b>Figura 28</b> -	Cromatograma de adição aldólica entre a cicloexanona e o <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído na presença do organocatalisador <b>12ah</b> .	98
<b>Figura 29</b> -	Cromatograma do padrão racêmico de adição aldólica entre cicloexanona e o <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído .....	98
<b>Figura 30</b> -	Diferentes conformações para as enaminas. ....	99
<b>Figura 31</b> -	Proposta de estados de transição para a formação dos produtos de adição aldólica empregando-se o organocatalisador <b>12ah</b> .....	100
<b>Figura 32</b> -	Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante <b>12eh</b> .....	109
<b>Figura 33</b> -	Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos .....	110
<b>Figura 34</b> -	Provável espécie ativa .....	111
<b>Figura 35</b> -	Estados de transição propostos para a arilação de aldeídos na presença do ligante quiral <b>12eh</b> .....	112

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	<i>Terc</i> -butiloxicarbonila	
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	
COSY	Correlação Espectroscopica	
DFT	Teoria da Densidade Funcional	
DiMPEG	Dimetil-polietilenoglicol	
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	
DMSO	Dimetil sulfóxido	
dr	Diastereosseleção	
E	Eletrófilo	
ESI-MS	Espectrometria de Massas por eletrospray	
ET	Estado de Transição	
HETCOR	Correlação Heteronuclear	
Lys	Lisina	
Nu	Nucleófilo	
PEG	Polietilenoglicol	
PS	Poliestireno	
Ser	Serina	
TBPS	<i>terc</i> -butildifenilsilano	
TFA	Ácido trifluoroacético	
THF	Tetrahidrofurano	

TMS

Tetrametilsilano



UV

Ultravioleta

---

Introdução e Objetivos

---



Um dos desafios atuais da química orgânica continua sendo a síntese assimétrica,<sup>1</sup> que objetiva a preparação de substâncias enantiomericamente enriquecidas através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero.<sup>2</sup> A síntese assimétrica possibilita a obtenção de novos compostos enantiomericamente enriquecidos durante uma determinada síntese. Além disso, a quiralidade é um dos fenômenos mais extraordinários da natureza, e a assimetria molecular, em particular, tem tomado um espaço significativo na ciência e na tecnologia. O enantiomerismo, em nível molecular, é essencial para os organismos vivos, uma vez que a maioria das interações dos mesmos com compostos químicos envolve algum tipo de quiralidade.

Devido à reconhecida importância da estereoquímica no campo farmacêutico, agroquímico, indústria de flavorizantes e de perfumes, a preparação e o estudo de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas são de suma importância. Nesse contexto, a síntese de fármacos é um segmento representativo da química orgânica, uma vez que permite a construção de moléculas, em seus diversos níveis de complexidade. Esse desdobramento da síntese orgânica apresenta aspectos peculiares, pois, além de exigir racionalização das etapas sintéticas visando a obter os melhores rendimentos possíveis, é necessário também dispensar atenção ao grau de pureza química e óptica do produto, independentemente da escala reacional.

Existem diversas metodologias que possibilitam a síntese de compostos quirais. Dentre essas destacam-se a catálise metálica<sup>3</sup> e a organocatálise<sup>4</sup>. As reações de organocatálise por muito tempo foram consideradas ineficientes e, de certo modo, de aplicação limitada. Em paralelo, os catalisadores organometálicos eram considerados versáteis e podiam ser aplicados a uma diversidade de reações enantiosseletivas, o que contribuiu muito para o crescimento dessa área. Entretanto, a partir do ano 2000, o interesse em pequenas moléculas quirais, capazes de mediar reações orgânicas, na ausência de complexos metálicos, cresceu rapidamente.<sup>5</sup> Esse crescimento é atribuído à descoberta da capacidade do aminoácido *L*-prolina

<sup>1</sup> (a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1320. (b) Whitesides, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1209. c) Hudlick, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3.

<sup>2</sup> (a) Trost, B. M. Em "*Stereocontrolled Organic Synthesis: A Chemistry for the 21st Century*", Blackwell, Oxford 1994. (b) Noyori, R. *Chemtech.* **1992**, 360. (c) Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1059.

<sup>3</sup> Ojima, I. Em "*Catalytic Asymmetric Synthesis*", Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

<sup>4</sup> Dalko, P. I. Em "*Enantioselective Organocatalysis*", Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

<sup>5</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

em catalisar reações de adição aldólica intermoleculares, levando aos produtos em bons rendimentos e em excelentes níveis de enantioseleção. Essa descoberta levou à aplicação da prolina em muitas outras reações, bem como na síntese de novos organocatalisadores. O progresso apresentado nos últimos dez anos tem sido empolgante nessa área,<sup>6</sup> o que contribuiu muito para colocá-la como um dos segmentos da catálise assimétrica, complementando assim a bio- e a catálise metálica.

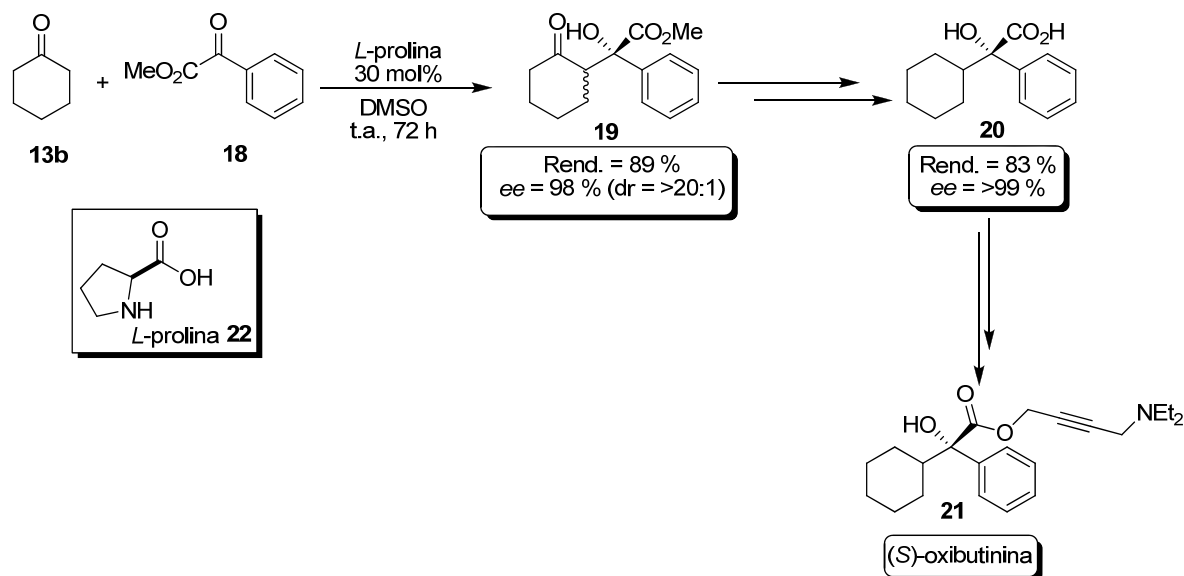
Por outro lado, em uma abordagem mais comercial, os catalisadores quirais tornaram-se de grande interesse econômico do ponto de vista industrial.<sup>7</sup> Atualmente, as indústrias procuram por catalisadores de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos e, principalmente, com alta seletividade. Nesse contexto, inúmeros compostos são produzidos, em nível industrial, na sua forma enantiomericamente pura e vários processos já fazem uso da organocatálise assimétrica como mecanismo de indução de assimetria. Um exemplo pode ser observado na síntese da (S)-oxibutinina **21** (Ditropan 1), que é uma das mais eficientes drogas utilizadas como antagonistas de receptores muscarínicos, desenvolvida para o tratamento da incontinência, urgência e frequência urinária.<sup>8</sup> A etapa chave na síntese desse fármaco é a reação aldólica entre a cicloexanona e o glioxilato de fenila catalisada pelo aminoácido L-prolina **22**, o qual fornece o produto em um alto excesso enantiomérico, conforme pode ser observado no **Esquema 1**.<sup>9</sup>

<sup>6</sup> (a) Berkessel, A.; Gröger, H. Em "Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis" Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (b) List, B.; Yang, J. W. *Science* **2006**, 313, 1584. (c) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304. (d) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573. (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.

<sup>7</sup> Blaser, H. U.; Schmidt, E. Em "Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions", Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

<sup>8</sup> Tompson, I. M.; Lauvetz, R. *Urology* **1976**, 8, 452.

<sup>9</sup> Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5103.



Esquema 1. Obtenção da (S)-oxibutinina.

Com base na crescente importância da área de catálise assimétrica,<sup>10</sup> um número crescente de reações enantiosseletivas vem sendo desenvolvido. Além disso, a preparação de novos catalisadores quirais passaram a ser objeto de estudos intensivos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo,<sup>11,12</sup> destacando-se aqueles capazes de serem aplicados em mais de uma transformação assimétrica.

Dentre as inúmeras classes de catalisadores quirais que vem sendo desenvolvidos, peptídeos quirais são empregados como uma importante ferramenta para a utilização em transformações estereosseletivas. Nesse contexto, diversos compostos quirais foram desenvolvidos e aplicados com sucesso como ligantes ou catalisadores em diversas reações assimétricas.<sup>13</sup>

Partindo-se da idéia geral da obtenção de catalisadores ou ligantes a partir de matérias primas de baixo custo e fácil obtenção, aminoácidos surgem como uma interessante plataforma quiral para a preparação de novos compostos quirais com potencial para o emprego em síntese assimétrica. O nosso grupo de vem atuando na área de catálise assimétrica empregando aminoácidos como blocos sintéticos.

<sup>10</sup> Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348.

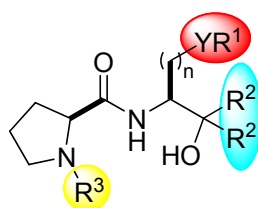
<sup>11</sup> Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J. Eds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761.

<sup>12</sup> Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Organocatálise: List, B. Eds. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.

<sup>13</sup> Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759.

Vários sistemas catalíticos já foram desenvolvidos e empregados com sucesso em reações assimétricas.<sup>14,15,16,17</sup>

De acordo com interesse do seu grupo de pesquisa, no desenvolvimento de novos catalisadores e ligantes quirais contendo estruturas modulares com alta diversidade estrutural, propôs-se, neste trabalho, a preparação de calcogenetos derivados de peptídeos, cuja estrutura geral está mostrada na **Figura 1**.



Y = S, Se, O

**Figura 1.** Estrutura geral dos calcogenetos derivados de peptídeos.

A principal característica que essa estrutura apresenta é a grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, bem como o

<sup>14</sup> Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588. Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, *20*, 839.

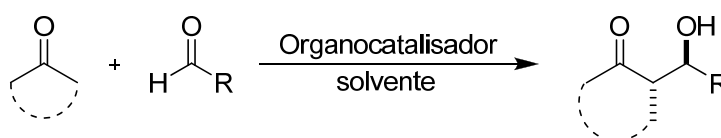
<sup>15</sup> Adição de alquilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, 917.

<sup>16</sup> Adição de arilzinco a aldeídos via ácidos borônicos: (a) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. (c) Paixão, M. W.; de Godoi, M.; Rhoden, C. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtkke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879. (e) Godoi, M.; Alberto, E. E.; Paixão, M. W.; Soares, L. A.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1341.

<sup>17</sup> Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtkke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin, G. *Synlett* **2005**, 1675. (e) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (f) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (g) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4993. (h) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11. (i) Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *Synthesis* **2008**, 1262. (j) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392.

átomo de calcogênio. Essa flexibilidade é importante para a síntese de uma série de novos catalisadores quirais, pois possibilita um amplo estudo da relação estrutura-seletividade catalítica. Outra característica importante desses novos catalisadores é a sua grande diversidade estrutural, bem como a presença de diferentes heteroátomos, o que acaba conferindo a esses catalisadores a possibilidade de atuarem em mais de uma catálise assimétrica

Planejou-se, posteriormente, testar o potencial catalítico e de indução assimétrica dos calcogenetos derivados de peptídeos em reações de adição aldólica<sup>18</sup> entre cetonas e aldeídos, uma vez que a mesma se apresenta como uma das mais importantes reações para a formação de novas ligações carbono-carbono de maneira enantiosseletiva, (**Esquema 2**).<sup>19</sup> Esses compostos são intermediários-chave na síntese de feromônios<sup>20</sup> e outros compostos.



**Esquema 2**

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se testar o potencial de indução assimétrica dos mesmos calcogenetos derivados de peptídeos quirais em reação enantiosseletiva de reagentes de arilzinco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, a aldeídos, levando à formação de diarilmetanóis quirais,<sup>21</sup> de acordo com o **Esquema 3**. Esses compostos são intermediários-chave na síntese de anti-histamínicos e antidepressivos.<sup>22</sup>

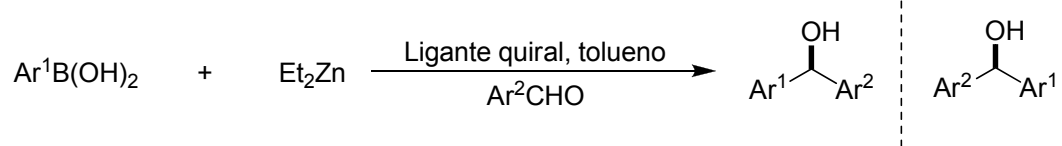
<sup>18</sup> Mahrwald, R. Em "Modern Aldol Reactions" Eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.

<sup>19</sup> (a) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. (b) Zlotin, S. G.; Kucherenko, A. S.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 737. (c) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.

<sup>20</sup> (a) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573. (b) Sun, B.; Zhang, C.-X.; Zhang, G.-M.; Li, Y.; Li, Y.-L.; Peng, L.-Z. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 1228.

<sup>21</sup> (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. (b) Dimitrov, V.; Kostova, K. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176. (c) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *5*, 454. (d) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lütke, D. S.; *Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.

<sup>22</sup> (a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. (b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. (c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. (d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.



**Esquema 3**

---

***Capítulo 1***

Revisão da Literatura

---

## 1.1 QUÍMICA ASSIMÉTRICA

A grande maioria dos compostos que ocorrem na natureza são opticamente ativos, uma vez que os organismos vivos tendem a produzir somente um isômero simples de uma dada molécula. A assimetria destas moléculas surge da quiralidade inerente das enzimas que são responsáveis por sua produção.

Sítios receptores em sistemas biológicos, que são também opticamente ativos, têm a habilidade para diferenciar entre dois enantiômeros de uma molécula específica. Mesmo que as diferenças físicas aparentes entre dois enantiômeros possam ser pequenas, a orientação espacial de um grupo afeta drasticamente as propriedades do composto, tendo fortes implicações para o corpo humano.

Por exemplo, nossos sentidos de paladar e olfato são altamente sensíveis a diferenças estereoquímicas sutis em moléculas que os estimulam. Uma ilustração clássica é a nossa resposta olfativa às formas enantioméricas do terpeno carvona (**Figura 2**). A (*R*)-Carvona **23** tem o odor de hortelã, enquanto a (*S*)-Carvona **24** tem o odor de cominho.<sup>23</sup>



**Figura 2.** Formas enantioméricas da Carvona.

Os  $\alpha$ -aminoácidos, por sua vez, exibem diferenças flagrantes em seus sabores. Por exemplo, os isômeros *L* dos aminoácidos **25** leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus correspondentes enantiômeros *D* **26** são doces (**Figura 3**).<sup>24</sup>

<sup>23</sup> (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9<sup>o</sup> ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.

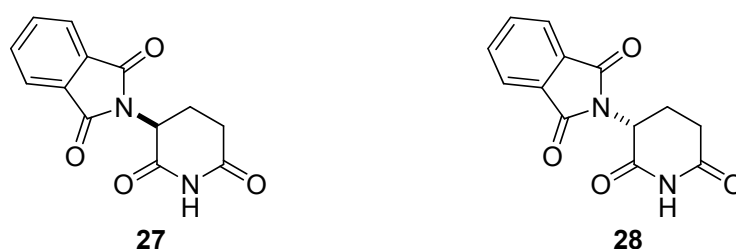
<sup>24</sup> Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.





**Figura 3.** Isômeros *L* e *D* de aminoácidos.

Isômeros ópticos também podem apresentar diferenças de toxicidade, como por exemplo, a talidomida (**Figura 4**). No início dos anos 60, ela foi usada terapeuticamente como medicamento sedativo e hipnótico. Mesmo tendo um centro assimétrico, a droga era administrada em sua forma racêmica. Apesar de a droga parecer relativamente inócua, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neo-natais e má-formações congênitas.<sup>25</sup> A teratogenicidade foi posteriormente identificada como sendo uma propriedade somente do enantiômero (*S*) **27**.<sup>26</sup>



**Figura 4.** Enantiômeros (*S*) e (*R*) da Talidomida.

Estes são somente alguns entre centenas de exemplos onde sistemas biológicos, tanto em plantas como em animais ou insetos, reagem diferentemente com cada forma enantiomérica de uma determinada molécula. É, portanto altamente desejável e necessário, preparar moléculas em sua forma enantiomericamente pura para se estudar suas propriedades físicas e biológicas.

## 1.2 ORIGEM DA ORGANOCATÁLISE ASSIMÉTRICA

Embora a utilização de pequenas moléculas orgânicas como catalisadores em reações já tenha sido descrita na literatura desde o final do século XIX, a sua aplicação efetiva em catálise assimétrica só veio ocorrer 100 anos mais tarde.

<sup>25</sup> Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, 267, 1184.

<sup>26</sup> von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, 29, 1640.

Emil Knoevenagel,<sup>27</sup> em 1896, descobriu que sais de aminas primárias e secundárias eram capazes de catalisar a reação de condensação aldólica entre  $\beta$ -cetoésteres com aldeídos ou cetonas. A descoberta de Knoevenagel e a sua interpretação, na época, a cerca do mecanismo da reação formaram as bases para o desenvolvimento da amino-catálise. Posteriormente, muitos pesquisadores se detiveram a estudar essa reação, e, embora se acreditasse que a reação de aldolização deveria passar por intermediários de enaminas, a formação desses só foi confirmada em 1956 por Spencer e colaboradores,<sup>28</sup> através de estudos mecanísticos sobre a reação.

Stork e colaboradores<sup>29</sup> estudaram as reações de alquilação e acilação de compostos carbonílicos utilizando enaminas como espécies nucleofílicas. A nova metodologia utilizada pelos autores mostrou-se bastante versátil levando aos produtos mono alquilados e acilados, o que ainda não era possível pelos métodos descritos na literatura.

Até então as reações existentes na literatura envolviam aminas aquirais. A primeira reação de adição aldólica assimétrica catalisada por uma amina quiral, foi descoberta por dois grupos, dentro da indústria, Hajos e Parrish (Hoffmann-La Roche) e Eder, Sauer e Wiecher (Schering),<sup>30</sup> no início dos anos 70 (**Esquema 4**) na reação de anelação de Robinson. A escolha da *L*-prolina **22**, como catalisador não foi aleatória, onde estudos conduzidos anteriormente por Wieland e Miescher<sup>31</sup> já tinham utilizado os sais da piperidina **30** e da pirrolidina como catalisadores aquirais, nessa mesma reação. Os aminoácidos também já demonstravam o seu potencial para esse tipo de reação.<sup>32</sup> A descoberta de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecher foi muito importante para o início da organocatálise, tornando possível a síntese da

<sup>27</sup> (a) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 172. (b) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 738. (c) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2585. (d) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596.

<sup>28</sup> Spencer, T. A.; Neel, H. S.; Flechtner, T. W.; Zayle, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1956**, 6, 3889.

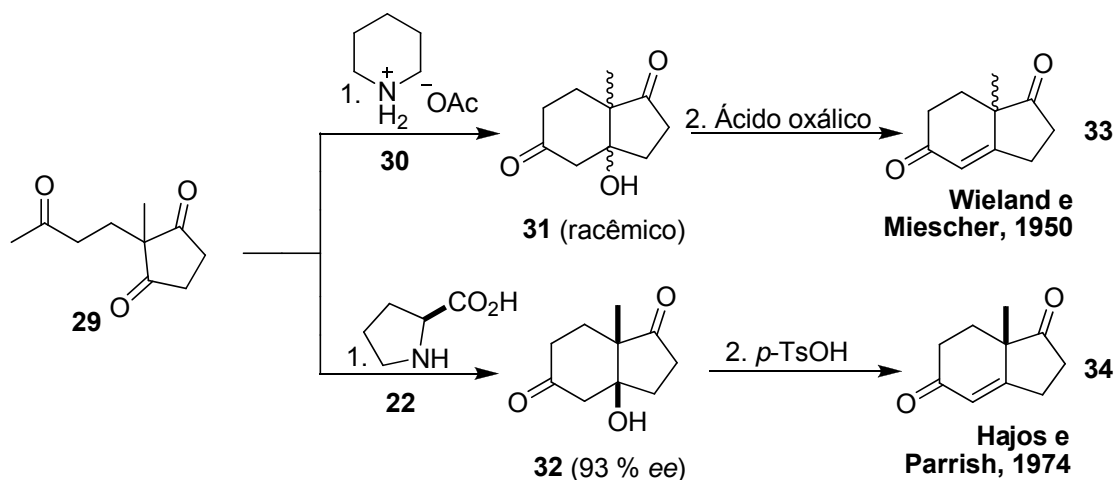
<sup>29</sup> Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207.

<sup>30</sup> (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

<sup>31</sup> Wieland, P.; Miescher, K.; *Helv. Chem. Acta* **1950**, 33, 2215.

<sup>32</sup> (a) Fischer, F. G.; Marschall, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2825. (b) Langenbeck, W.; Borth, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 951.

cetona bicíclica quiral **32**, utilizada até hoje como um importante bloco de construção na síntese total de produtos naturais.<sup>33</sup>



**Esquema 4.** Reação de Anelação de Robinson.

O mecanismo proposto por Hajos e colaboradores para a sua reação deveria envolver um intermediário carbinolamínico, entretanto, Spencer e colaboradores<sup>28</sup> já tinham comprovado a formação do intermediário enamina quando utilizaram derivados da piperidina como catalisador para essa reação.

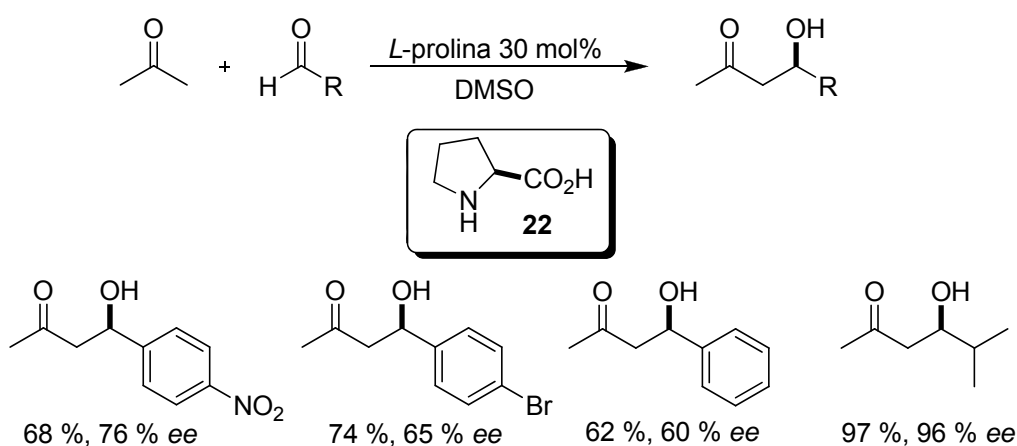
Após quase três décadas da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, nenhum progresso real foi realizado nos anos subsequentes, e diversos fatores contribuíram para isso. Dentre eles, pode-se citar que os trabalhos focaram apenas em transformações individuais e essas reações acabaram sendo desenvolvidas em um ambiente industrial, onde muitas vezes os méritos de uma nova descoberta acabavam por não serem explorados. Além do mais, os mecanismos propostos por Hajos e Agami<sup>34</sup> não podiam ser generalizados para os novos catalisadores e para as novas reações que eram desenvolvidas. Em paralelo, os estudos pioneiros de Noyori, Knowles e Sharpless na área de catálise assimétrica, mediada por metais de transição para o desenvolvimento de métodos catalíticos e para a preparação de substâncias opticamente ativas, contribuíram para a abertura de uma área

<sup>33</sup> (a) Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975. (b) Cohen, N. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 412. (c) Smith III, A. B.; Kingery-Wood, J.; Leenay, T. L.; Nolen, E. G.; Sunazuka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1438. (d) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Tomoda, H.; Tanaka, H.; Harigaya, Y.; Omura, S.; Smith III, A. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8126. (e) Pemp, A.; Seifert, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2081. (f) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; DiGrandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.

<sup>34</sup> (a) Agami, C.; Sevestre, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1385. (b) Agami, C.; Platzer, N.; Sevestre, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *2*, 358.

completamente nova. Por esses estudos os pesquisadores foram agraciados com o Prêmio Nobel de Química em 2001.<sup>35,36</sup> Esses catalisadores metálicos provaram ser flexíveis para inúmeros tipos de reações. Dessa forma, a utilização de compostos orgânicos como catalisadores foi deixada de lado.

O trabalho de List e colaboradores<sup>5</sup>, no ano de 2000, foi um marco para o desenvolvimento da organocatálise. Pela primeira vez o aminoácido *L*-prolina **22** foi utilizado como catalisador em reações aldólicas intermoleculares entre a acetona e uma série de diferentes aldeídos. Os resultados obtidos foram promissores (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Reação de adição aldólica utilizando a *L*-prolina como organocatalisador.

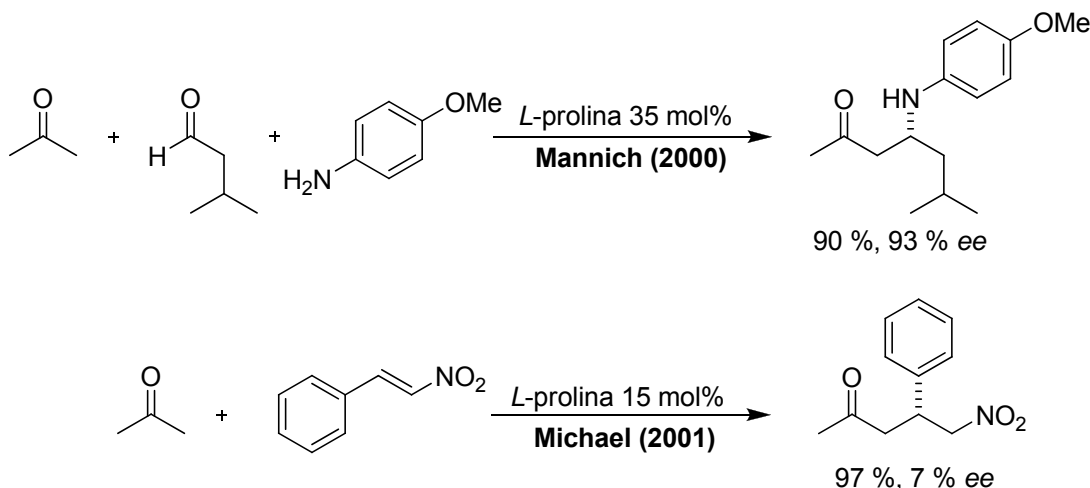
De acordo com os autores, o aminoácido prolina deveria funcionar como um catalisador bifuncional, atuando simultaneamente como base de Lewis e ácido de Brønsted, o mecanismo proposto envolveria a formação do intermediário enamina. O mecanismo e o estado de transição envolvido durante a transferência de quiralidade foram confirmados por Houk e colaboradores,<sup>37</sup> utilizando cálculos DFT (density functional theory).

<sup>35</sup> Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001**, 14, 16.

<sup>36</sup> Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

<sup>37</sup> (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273. (c) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16. (d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475. (e) List B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5839. (f) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766.

Os novos avanços não se limitaram unicamente à utilização da prolina em reações de adição aldólica. List e colaboradores demonstraram que o aminoácido prolina também era capaz de catalisar reações intermoleculares do tipo Mannich<sup>38</sup> e Michael<sup>39</sup> (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Exemplo de reações catalisadas pela prolina.

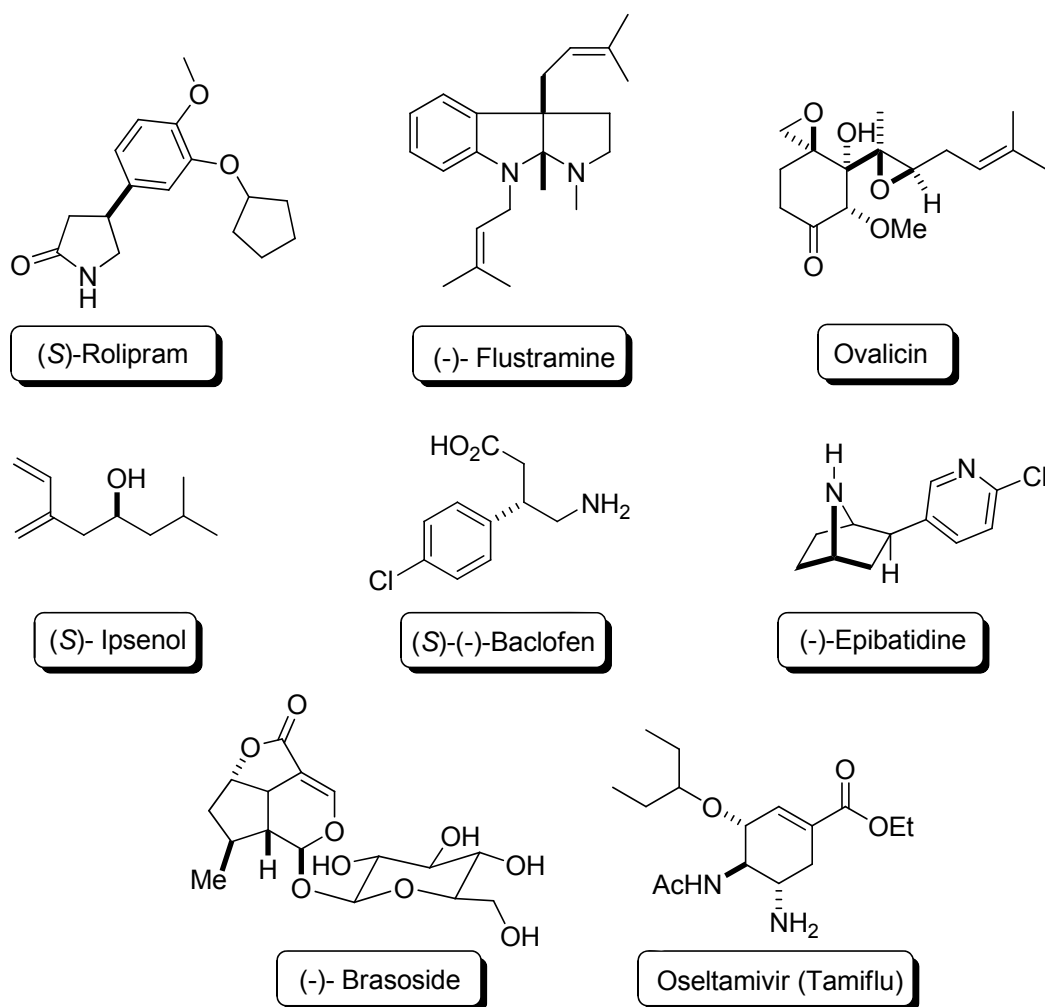
Após os trabalhos de List, ocorreu um crescimento exponencial no número de publicações nessa nova área. Os novos estudos contribuíram muito para torná-la uma área atuante da catálise assimétrica, ao lado da catálise metálica e da biocatálise.

Desde então, as reações de organocatálise tem sido aplicadas na síntese de vários compostos biologicamente ativos, contribuindo, dessa forma, para o desenvolvimento das áreas médicas e farmacêuticas (**Figura 5**).<sup>20a,40</sup>

<sup>38</sup> List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.

<sup>39</sup> List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.

<sup>40</sup> (a) Mangion, I. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3696. (b) Yamaguchi, J.; Toyoshima, M.; Shoji, M.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 789. (c) Gotoh, H.; Ishikawa, Y.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5307. (d) Palomo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, A.; Vera, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8431. (e) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304.



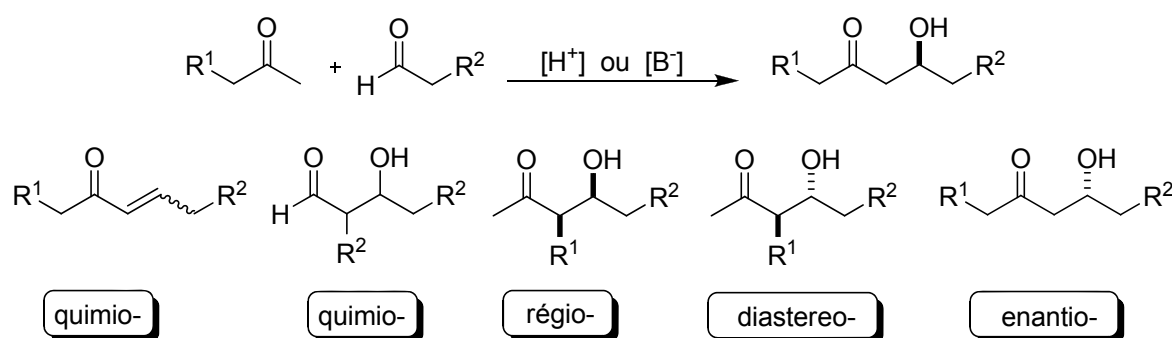
**Figura 5.** Compostos biologicamente ativos, sintetizados através de reações de organocatálise.

Ao contrário das reações organometálicas, as reações de organocatálise geralmente toleram condições aeróbias e não requerem a exclusão rigorosa de água.<sup>41</sup> Há uma grande variedade de compostos quirais que podem ser empregados como organocatalisadores, como, por exemplo, carboidratos, alcalóides, aminoácidos e derivados, o que contribui para tornar essas reações menos tóxicas. Quando comparada com as reações enzimáticas, as reações de organocatálise permitem a interação com uma grande variedade de substratos, bem como o emprego de diferentes solventes orgânicos.

<sup>41</sup> Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687.

### 1.2.1 REAÇÕES ALDÓLICAS ENANTIOSSELETIVAS

A reação de adição aldólica enantiosseletiva é de elevada importância em síntese orgânica, pois permite a formação de novas ligações carbono-carbono entre diferentes compostos carbonílicos. Entretanto, as reações de adição aldólica ainda apresentam uma série de desafios, para os químicos sintéticos, tais como os controles quimio-, régio-, diastereo- e enantiosseletivo. Esses desafios têm estimulado os mesmos a buscar soluções para essa reação (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Reações aldólicas.

Nas últimas décadas, um enorme progresso nas pesquisas envolvendo a versão assimétrica dessa reação foi alcançado. Alguns fatores contribuíram para isso. Dentre esses, podemos destacar a formação regio- e esterosseletiva de enolatos,<sup>42</sup> a utilização de enol éter de silício na presença de ácidos de Lewis,<sup>43</sup> o emprego de aldeídos quirais,<sup>44</sup> a utilização de auxiliares quirais derivados de aminoácidos (exemplo auxiliar de Evans)<sup>45</sup>, carboidratos e terpenos e recentemente a utilização de pequenas moléculas orgânicas<sup>46</sup> como organocatalisadores. Esses avanços permitiram a obtenção de produtos de adição aldólica enantiomericamente

<sup>42</sup> Heathcock, C. H. Em "Modern Enolate Chemistry: Regio- and Stereoselective Formation of Enolates and the Consequence of Enolate Configuration on Subsequent Reactions", Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1992.

<sup>43</sup> Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011.

<sup>44</sup> Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.

<sup>45</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

<sup>46</sup> B. List, Em "Modern Aldol Reactions" ed. R. Mahrwald, Eds. Wiley-VHC, Berlin, 2004, vol. 1, ch. 5 pp. 201-272.

enriquecidos, que são importantes precursores na síntese de compostos biologicamente ativos.<sup>20,47</sup>

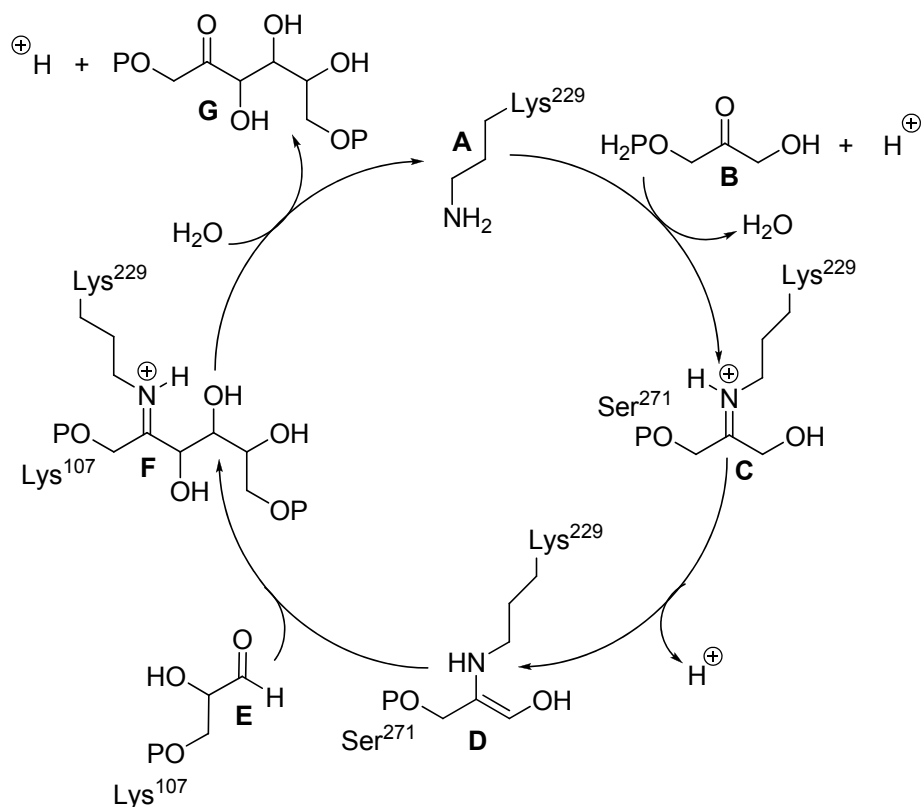
### 1.2.2 REAÇÕES ALDÓLICAS UTILIZANDO ORGANOCATALISADORES

As aldolases são enzimas do tipo liase, responsáveis por catalisar a reação estereosseletiva de adição aldólica de cetonas a aldeídos. Duas classes de aldolases foram identificadas e classificadas de acordo com o seu mecanismo, as aldolases do tipo (I) são encontradas em animais e plantas superiores e as do tipo (II) são encontradas em bactérias e fungos.<sup>48</sup> Essas enzimas utilizam uma combinação de reações ácido e base em seus sítios ativos para promover a reação de adição aldólica. A classe (I) de aldolase utiliza o grupo amino dos aminoácidos como base de Lewis para promover a reação de aldolização em meio aquoso, sobre condições essencialmente neutras. As enzimas (**A**) reduzem o  $pK_a$  do grupo carbonílico, geralmente uma cetona (**B**), pela conversão desta no íon imínio (**C**). Na sequência, um co-catalisador leva à formação da espécie nucleofílica enamina (**D**), através da desprotonação do íon imínio. A subsequente adição ao composto carbonílico (**E**) leva novamente à formação do íon imínio (**F**), o qual, após sofrer uma reação de hidrólise, libera o produto de adição aldólica (**G**) e regenera o catalisador (**A**) (**Esquema 8**).

<sup>47</sup> (a) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chung, M.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3568. (b) Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630.

<sup>48</sup> Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.





**Esquema 8.** Reação aldólica catalisada pela Enzima Aldolase tipo (I).

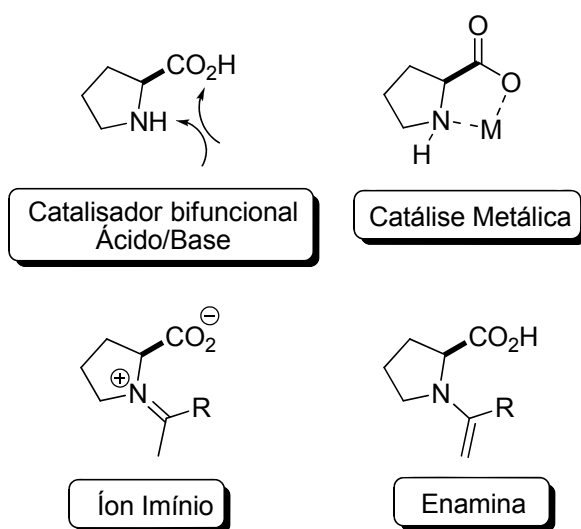
Lerner e colaboradores,<sup>49</sup> inspiraram-se nas enzimas aldolases, para desenvolver um biocatalisador baseado em anticorpos capaz de mimetizar a ação dessas enzimas. Porém foi Danishefsky e colaboradores<sup>50</sup> que verificaram eventuais semelhanças entre as enzimas aldolases e o aminoácido prolina. Essas semelhanças os levaram a testar o biocatalisador “38C2”, desenvolvido por Lerner e Barbas, na famosa reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Hoje esse biocatalisador encontra-se disponível para compra na Aldrich. A grande vantagem desse biocatalisador é a possibilidade de interagir com inúmeros substratos, quando comparado com essas enzimas. Esses processos biológicos levaram os químicos a inspirar-se na natureza para o desenvolvimento de pequenas moléculas orgânicas capazes de mimetizarem a eficiência e seletividade dessas enzimas.

<sup>49</sup> (a) Wagner, J.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Science* **1995**, 270, 1197. (b) Björnstedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 118, 11720. (c) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **1999**, 1, 59.

<sup>50</sup> Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8131.

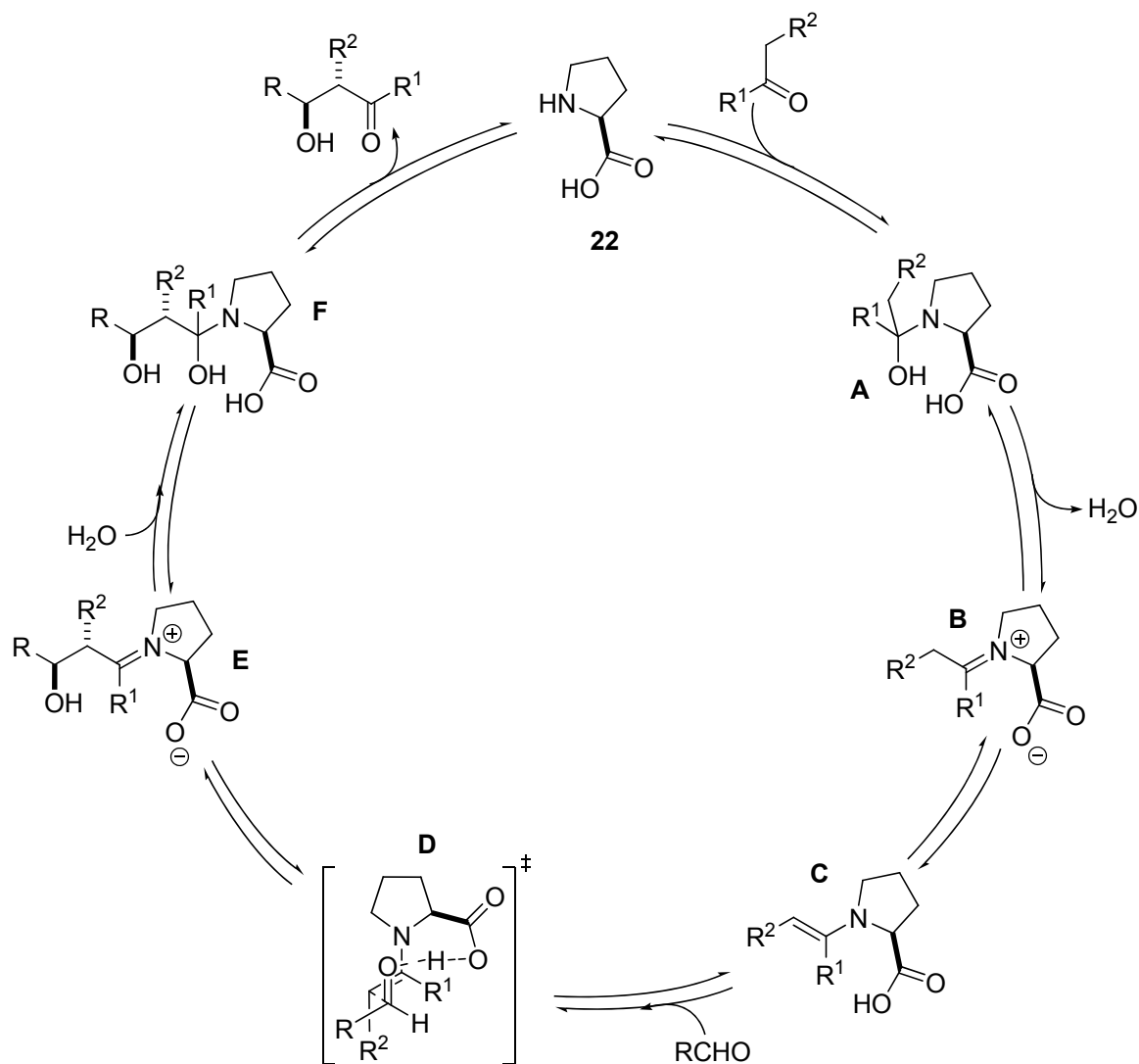
### 1.2.3 MECANISMO E ESTADO DE TRANSIÇÃO

O aminoácido prolina<sup>6d</sup> é um catalisador versátil, de baixo custo e disponível em ambas as formas enantioméricas. Considerada um catalisador bifuncional por muitos pesquisadores, possui um grupo funcional amino e ácido carboxílico. Esses dois grupos funcionais podem atuar como ácidos ou bases, facilitando as transformações químicas analogamente às enzimas. Adicionalmente, a prolina também pode atuar como um ligante bidentado em catálise metálica (**Figura 6**).



**Figura 6.** Diferentes modos de atuação da prolina como catalisador.

O mecanismo da reação aldólica intermolecular enantiosseletiva catalisada pelo aminoácido (*S*)-prolina **22**, ocorre via formação do intermediário enamina (**C**) (**Esquema 9**).



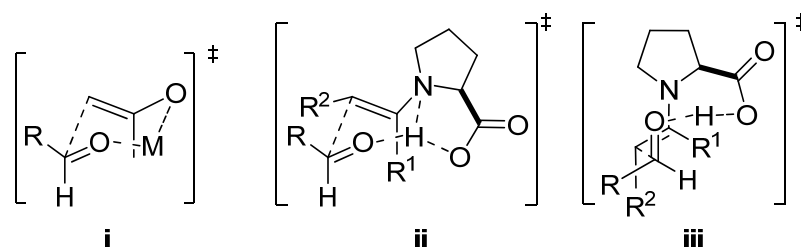
**Esquema 9.** Ciclo catalítico para reação aldólica intermolecular catalisada pelo aminoácido *L*-prolina.

O mecanismo proposto por List e colaboradores<sup>5</sup> é essencialmente idêntico ao das enzimas aldolases do tipo (I). O mecanismo envolve a formação dos intermediários carbonilamina (**A** e **F**), íon imínio (**B** e **E**) e enamina (**C**). A porção ácido carboxílico tem um papel fundamental, atua como um co-catalisador de Bronsted na transferência do hidrogênio, substituindo assim os grupos funcionais ácidos e bases envolvidos no mecanismo das enzimas aldolases.

No estado de transição (**D**) responsável pela formação enantiosseletiva da ligação carbono-carbono ocorre a protonação do aldeído pelo ácido carboxílico, o qual se encontra em uma conformação *anti* em relação à enamina formada.

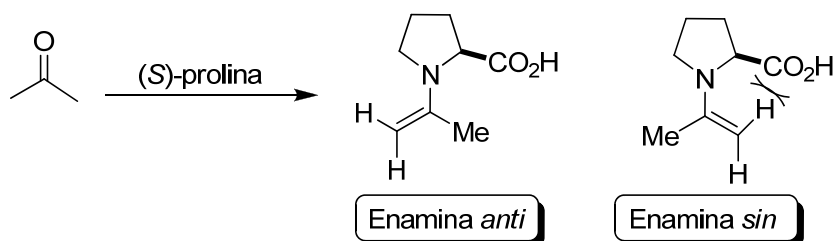
Recentemente, Marquez e Metzger<sup>51</sup> confirmaram a presença dos intermediários (**A**, **C**, **E** e **F**), através de espectroscopia de massas por ionização de eletrospray (ESI-MS), suportando, assim, o mecanismo proposto por List.

A enantiosseletividade das reações de adição aldólica pode ser explicada através de um modelo muito similar ao desenvolvido por Zimmermann Traxler<sup>52</sup> para catálise metálica (i), em que, inicialmente, ocorre a formação de um ciclo de seis membros, adquirindo, preferencialmente, uma conformação do tipo cadeira durante o estado de transição (**Figura 7**). Analogamente, List<sup>5</sup> formulou o modelo (ii), que, após estudos mais detalhados, avançou para o modelo (iii) proposto por Houk e colaboradores.<sup>37</sup>



**Figura 7.** Modelos de Estado de Transição para a *L*-prolina.

Os níveis de enantiosseleção da reação aldólica catalisada pela prolina, podem ser explicados com base nos estudos teóricos de Houk, em que a transferência do hidrogênio do ácido carboxílico para formação do alcóxido é essencial para formação da ligação carbono-carbono. No estado de transição de mais baixa energia, o ácido carboxílico sempre irá encontrar-se *anti* à formação da ligação C-C (**Esquema 10**), em outras palavras, a formação da enamina *anti* será sempre favorecida sobre a enamina *sin*, que possui interações estéricas entre a enamina formada e o ácido carboxílico presente no anel pirrolidínico.<sup>37</sup>

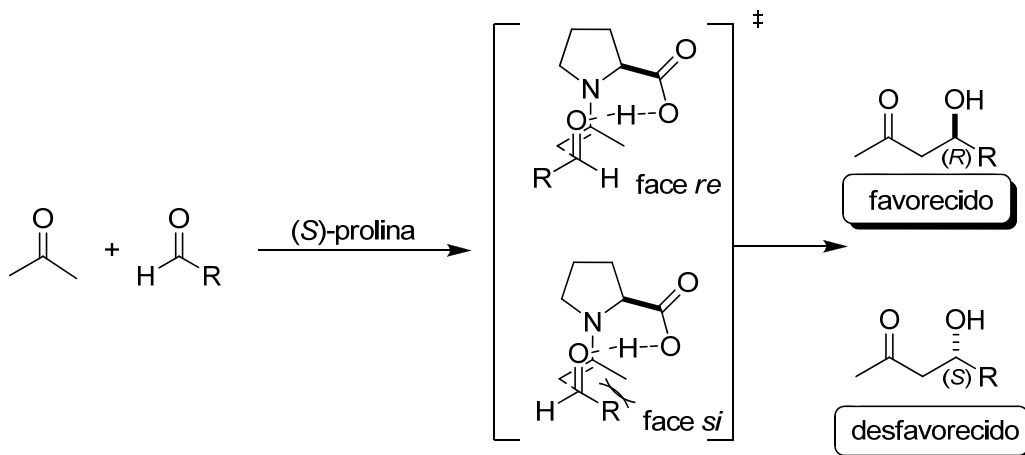


**Esquema 10.** Formação da enamina.

<sup>51</sup> Marquez, C.; Metzger, J. O. *Chem. Commun.* **2006**, 1539.

<sup>52</sup> Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 79, 1920.

Após a formação da enamina, o ataque preferencial ocorrerá na face “*re*” do aldeído, levando o produto de adição aldólica de configuração (*R*), uma vez que o ataque pela face “*si*”, que levaria ao produto de configuração (*S*), apresenta fortes interações estéricas entre os grupos *R* e  $\text{CH}_3$  (**Esquema 11**).



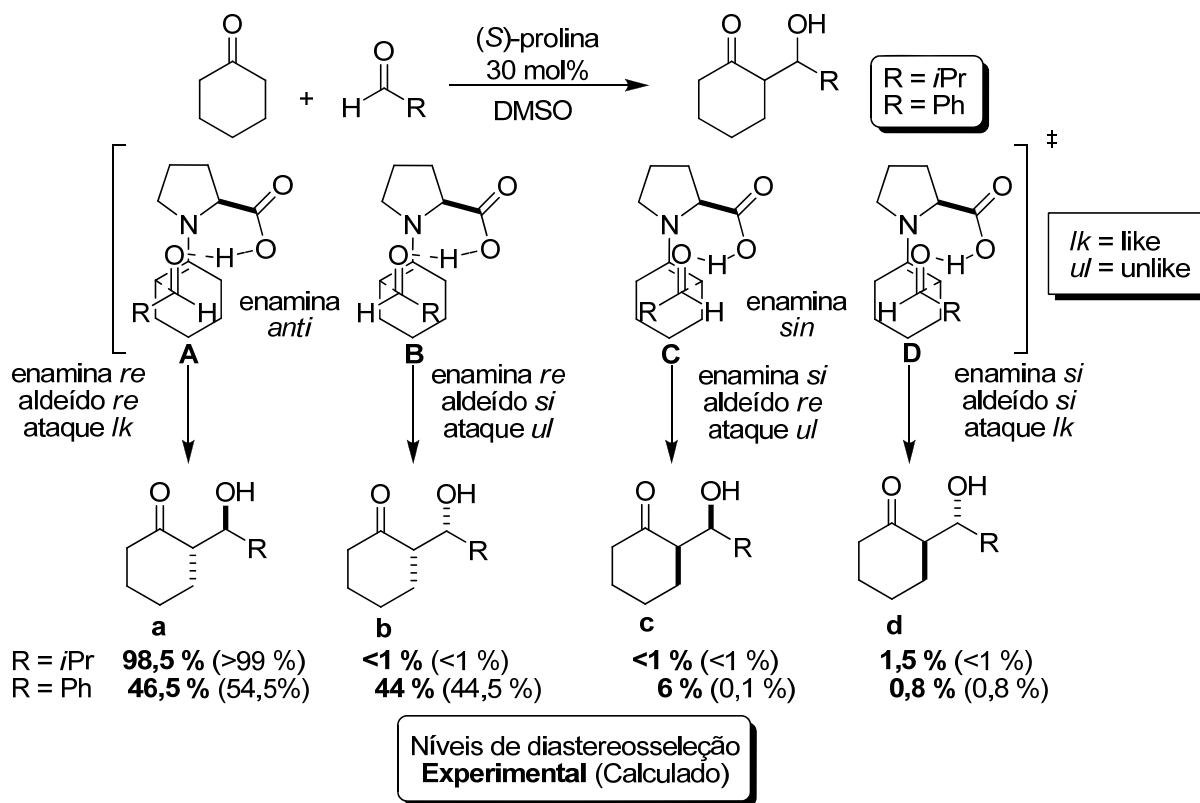
**Esquema 11.** Estados de Transição.

Esses modelos têm sido utilizados para uma grande quantidade de substratos, envolvendo a prolina. Entretanto, os mesmos também podem ser aplicados com sucesso para outros organocatalisadores.

Os níveis de diastereosseleção, para reações aldólicas catalisadas pela *L*-prolina, foram estudados, inicialmente, por Houk e colaboradores<sup>37d</sup> na reação entre a cicloexanona e o benzaldeído ou isobutiraldeído. Os quatro estados de transição de mais baixa energia são mostrados no **Esquema 12**. Dentre esses, quatro estados de transição, os que apresentam mais baixa energia são os ( $\text{ET}_A$  e  $\text{ET}_B$ ), em que enamina adquire uma conformação *anti*, quando comparado com os estados de transição em que a enamina apresenta uma conformação *sin*, ( $\text{ET}_C$  e  $\text{ET}_D$ ). Os estados de transição responsáveis por envolver a formação da enamina-*sin* forçam os substituintes presentes na ligação carbono-carbono que está sendo formada a ficarem todos eclipsados, não sendo possível a formação de um estado de transição ideal de seis membros como proposto por Zimmerman Traxler.

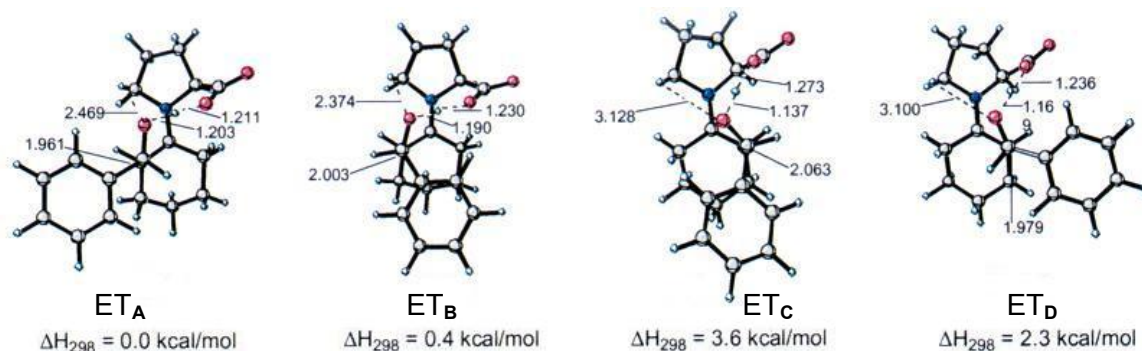
O ataque da enamina *anti* ocorre, preferencialmente, pela face “*re*” do aldeído, uma vez que o ataque pela face “*si*” apresenta interações estéricas, contribuindo para desestabilização desse estado de transição. Quanto maior for o volume estérico do substituinte, como no caso do grupo *i*Pr, mais favorecido será o ataque pela face “*re*”, levando, preferencialmente, à formação do produto (**a**).

Interessantemente os valores propostos, tendo como base cálculos DFT (density functional theory), são comparáveis aos obtidos experimentalmente, confirmando assim o mecanismo e os estados de transição.



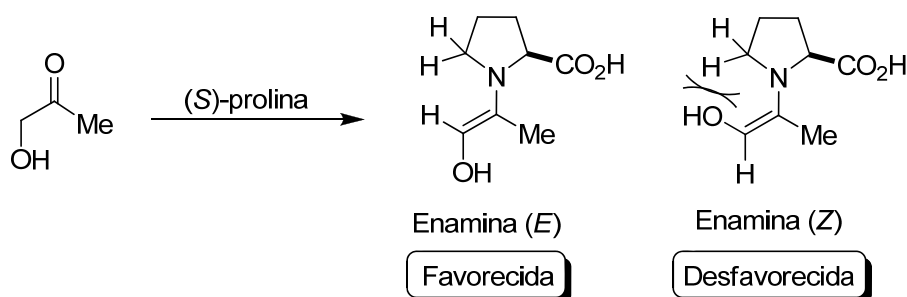
**Esquema 12.** Reação da adição aldólica entre a ciclohexanona e o benzaldeído ou isobutiraldeído.

A geometria das estruturas dos estados de transição para reação aldólica entre a ciclohexanona e o benzaldeído catalisada pela *L*-prolina, tendo como base cálculos (DFT), é mostrada na **Figura 8**. Os valores energéticos mencionados são comparativos e relacionam a diferença de energia entre os possíveis estados de transição. Dessa forma, como já foi mencionado, o  $\text{ET}_A$  mais estável e de menor energia é o que apresenta a enamina-*anti* e leva ao ataque pela face “*re*” do aldeído.



**Figura 8.** Geometria das estruturas dos estados de transição para a reação entre a ciclohexanona e o benzaldeído.

Na reação anterior entre cetonas cíclicas, apenas a enamina, de configuração (*E*), poderia ser formada (**Esquema 12**). Já em cetonas acíclicas, poderia ocorrer a formação de ambas as enaminas (*E*) ou (*Z*). Porém, com catalisadores derivados da prolina ou de aminas secundárias, sempre a enamina de configuração (*E*) irá predominar sobre a de configuração (*Z*), isso porque a enamina (*Z*) apresenta forte interação estérica com o anel pirrolidínico (**Esquema 13**).<sup>53</sup>



**Esquema 13.** Enaminas (*E*) e (*Z*).

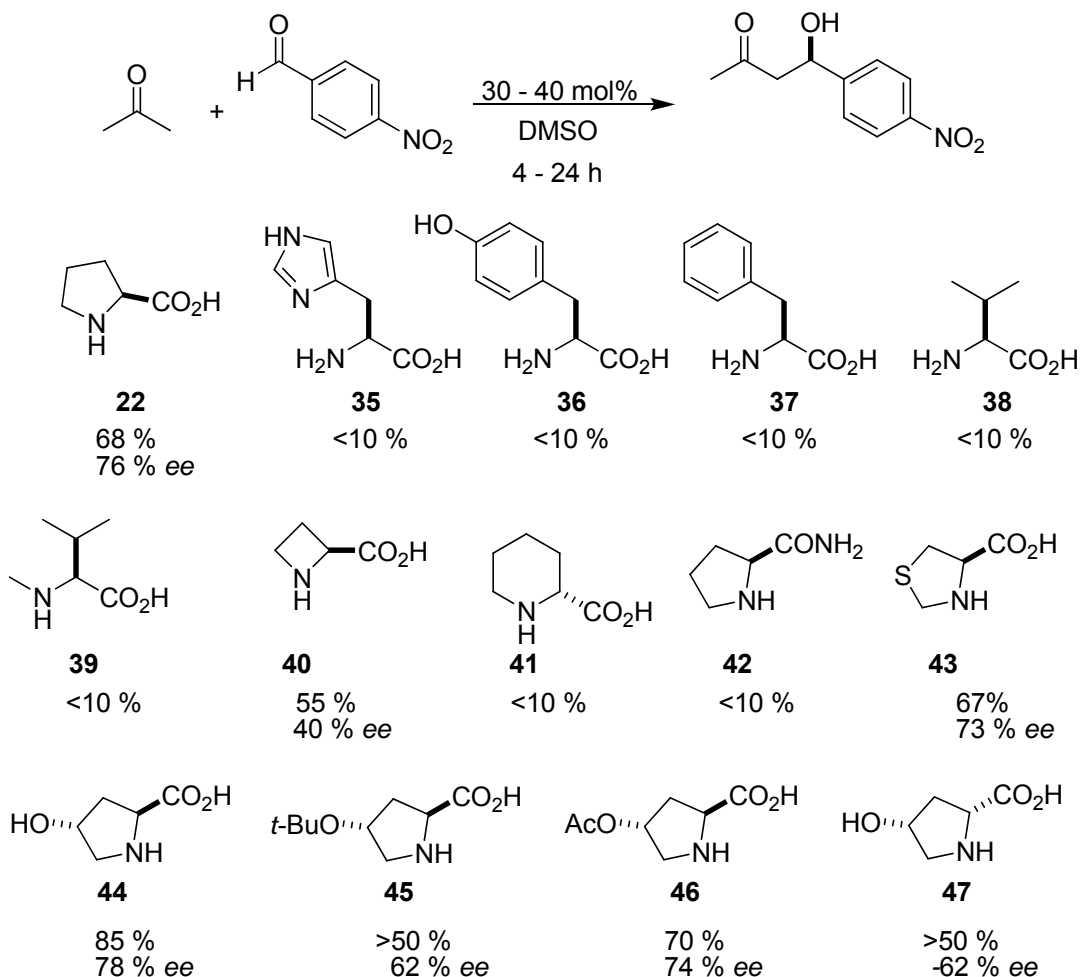
#### 1.2.4 O PAPEL DOS ORGANOCATALISADORES EM REAÇÕES DE ADIÇÃO ALDÓLICA INTERMOLECULAR

Certamente, o resultado da reação, e em particular a estereoquímica do produto, é muito dependente da natureza do catalisador utilizado. A estereosseletividade da reação é afetada, profundamente, pela interação entre o organocatalisador e os substratos envolvidos.

Em um trabalho pioneiro, List e colaboradores<sup>5</sup> empregaram diferentes derivados de aminoácidos como organocatalisadores em reações de adição aldólica

<sup>53</sup> Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.

intermolecular entre a acetona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído, levando a resultados bastante promissores (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Organocatalisadores derivados de aminoácidos.

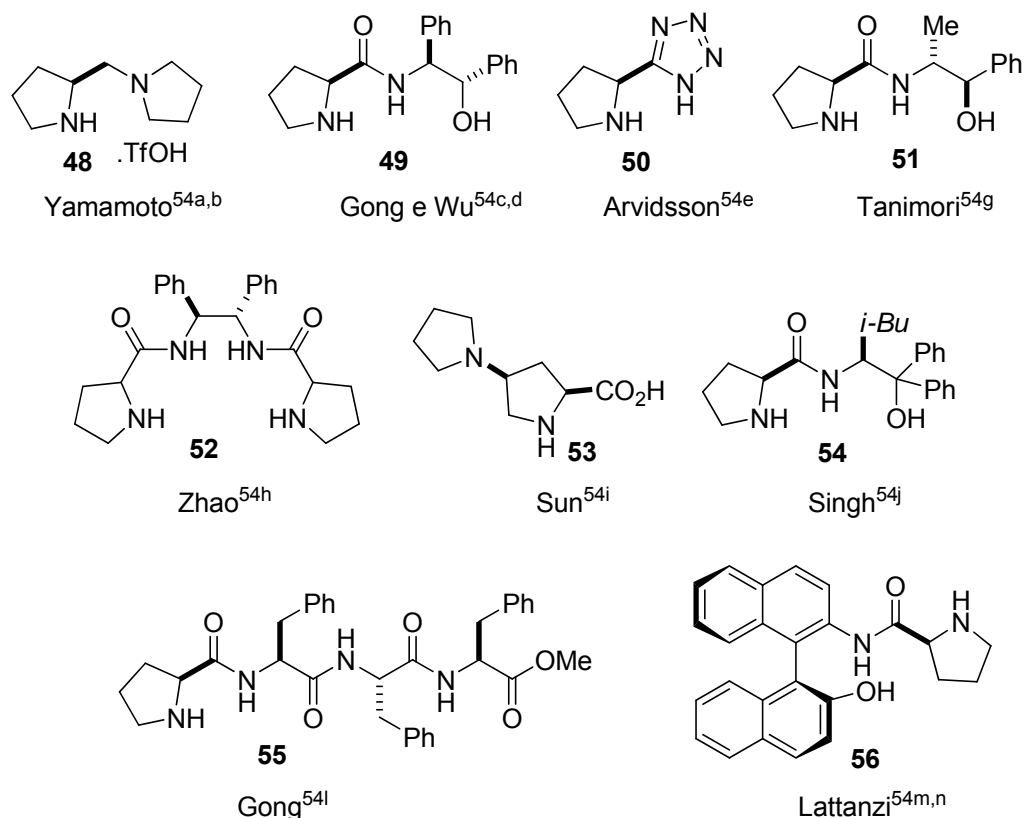
Os *L*-aminoácidos primários histidina **35**, tirosina **36**, fenilalanina **37** e valina **38** forneceram baixos rendimentos, menores que 10 %. A metilação do aminoácido valina, levando à formação de uma amina secundária **39**, não contribuiu para a melhora no rendimento. O organocatalisador derivado da azetidina **40** e da piperidina **41** apresentou resultados inferiores, quando comparado com aqueles obtidos para o aminoácido *L*-prolina **22**. A substituição do grupo ácido carboxílico da prolina, pelo grupo amida **42**, apresentou resultados negativos. A tiazolidina **43** levou a resultados muito semelhantes aos obtidos com a prolina. A *trans*-hidroxi prolina **44** levou a um rendimento e excesso enantiomérico superior ao apresentado pela prolina. A proteção do grupo hidroxila na forma de um éter terc-butilíco **45**, bem como o equivalente acilado **46**, levaram a resultados inferiores quando comparado



com aquele obtido para a *trans*-hidroxi prolina. O organocatalisador **47** levou a uma inversão de configuração para o produto de adição aldólica.

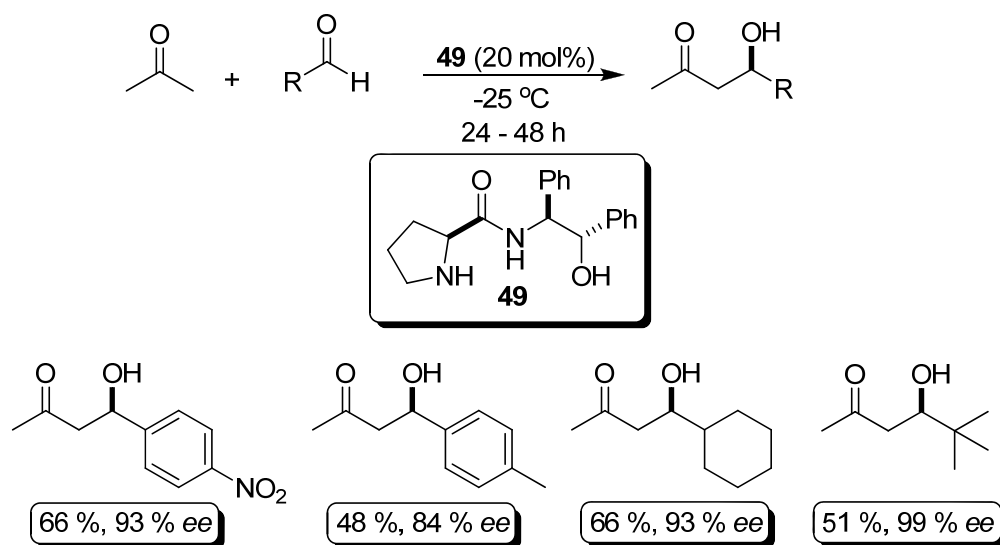
Baseados no trabalho do referido autor, muitos grupos de pesquisa selecionaram o aminoácido prolina como estrutura base para construção de novos organocatalisadores. As principais modificações na estrutura desses novos alvos incluíram o aumento do grau de hidrofobicidade a fim de melhorar a sua solubilidade em solventes orgânicos, a substituição do ácido carboxílico por diferentes grupos capazes de atuarem de maneira semelhante, a adição de grupos volumosos e a criação de novos estereocentros na estrutura, objetivando-se melhorar os níveis de enantioseleção. Alguns exemplos desses novos organocatalisadores derivados da prolina são mostrados na **Figura 9**.<sup>54</sup>

<sup>54</sup> Organocatalisadores baseados na prolina (a) Saito, S.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1245. (b) Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167. (c) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L. T.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 5262. (d) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *Prod. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5755. (e) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1831. (f) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *15*, 4287. (g) Tanimori, S.; Naka, T.; Kirihata, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4043. (h) Samanta, S.; Liu, J. Y.; Dodda, R.; Zhao, C. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321. (i) Wang, Y.; Wei, S.; Sun, J. *Synlett*, **2006**, 2419. (j) Raj, M.; Vishnumaya, K. G.; Singh, V. K.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097. (l) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285. (m) Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Synlett*, **2007**, 795. (n) Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11886.



**Figura 9.** Organocatalisadores derivados da prolina, empregados em reações aldólicas.

Em particular, é interessante destacar o desempenho apresentado por alguns organocatalisadores mostrados na **Figura 9**. Gong e Wu<sup>54c,d</sup> descreveram a síntese e aplicação de uma série de prolinamidas derivadas do aminoácido prolina e de  $\beta$ -aminoálcoois. Os melhores resultados foram obtidos na presença de 20 mol% do catalisador **49**, na qual os produtos foram obtidos com elevado excesso enantiomérico e em bons rendimentos (**Esquema 15**). Ressalta-se que essa foi a primeira vez que prolinamidas foram aplicadas com sucesso nesse tipo de reação. Através de cálculos teóricos, foi comprovada a importância do grupo hidroxila, responsável por atuar como ácido de Lewis, bem como a presença dos centros quirais presentes no fragmento proveniente do  $\beta$ -aminoálcool.



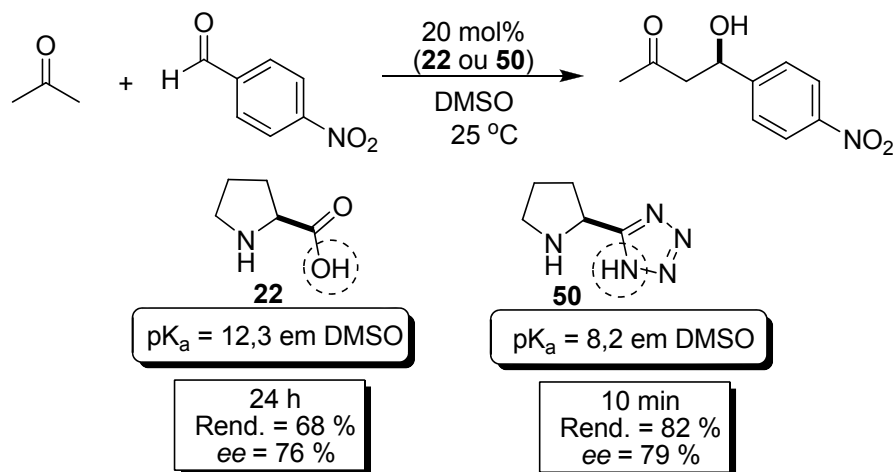
**Esquema 15.** Reação de adição aldólica catalisada por prolinamidas.

Após o trabalho de Gong e Wu, muitos outros catalisadores baseados em prolinamidas foram sintetizados e tiveram o seu potencial avaliado em reações de adição aldólica.<sup>55,56</sup>

Em 2004 e 2005, Arvidsson e Hartikka<sup>54e,f</sup> sintetizaram um novo organocatalisador baseado em um sistema tetrazólico. A utilização desse organocatalisador em reações de adição aldólica permitiu diminuir, consideravelmente, o tempo reacional para essa reação (**Esquema 16**). O aumento na velocidade da reação é atribuído ao menor  $pK_a$  do fragmento tetrazólico em relação ao grupo ácido carboxílico da prolina em DMSO. Outra característica importante é a solubilidade do derivado tetrazólico, esse derivado é solúvel em uma série de diferentes solventes orgânicos quando comparado com a prolina.

<sup>55</sup> Para uma revisão de amidas como organocatalisadores, veja Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145.

<sup>56</sup> Prolinamidas aplicadas em reações aldólicas assimétricas (a) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141. (b) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285. (c) Cheng, C. L.; Sun, J.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wei, S. Y.; Jiang, F.; Wu, Y. D. *Chem. Commun.* **2006**, 215. (d) Huang, W. P.; Chen, J. R.; Li, X. Y.; Cao, Y. J.; Xiao, W. J. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 208. (e) Puelo, G. L.; Masi, M.; Iuliano, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*, 1364. (f) Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2402. (g) Chen, J. R.; An, X. L.; Zhu, X. Y.; Wang, X. F.; Xiao, W. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6006. (h) Gandhi, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411. (i) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, F.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585. (j) Doherty, S.; Knight, J. G.; McRae, A.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1759. (k) Okuyama, Y.; Nakano, Y.; Watanabe, Y.; Makabe, M.; Takeshita, M.; Uwai, K.; Kabuto, C.; Kwon, E.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193.



**Esquema 16.** Reação de adição aldólica catalisada por um sistema tetrazólico.

O desenvolvimento e a aplicação de organocatalisadores quirais em reações de adição aldólica, que não são derivados do aminoácido prolina, têm recebido menos atenção. Apenas alguns são descritos como eficientes catalisadores para realizar essa transformação em elevados excessos enantioméricos, e as suas estruturas encontram-se na **Figura 10**.<sup>57</sup>

<sup>57</sup> (a) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722. (b) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055. (c) Luo, S. Z.; Xu, H.; Li, J. Y.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074. (d) Dziejczak, P.; Zou, W. B.; Hafren, J.; Córdova A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38. (e) Zheng, B. L.; Liu, Q. Z.; Guo, C. S.; Wang, X. L.; He, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913. (f) Teo, Y. C.; *Tetrahedron: Assymetry*, **2007**, *18*, 1155. (g) Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621. (h) Li, L.; Xu, L.-W.; Ju, Y.-D.; Lai, G.-Q. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 764. (i) Muira, T.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2632. (j) Da, C.-S.; Che, L.-P.; Guo, Q.-P.; Wu, F.-C.; Ma, X.; Jia, Y.-N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2541. (l) Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747.

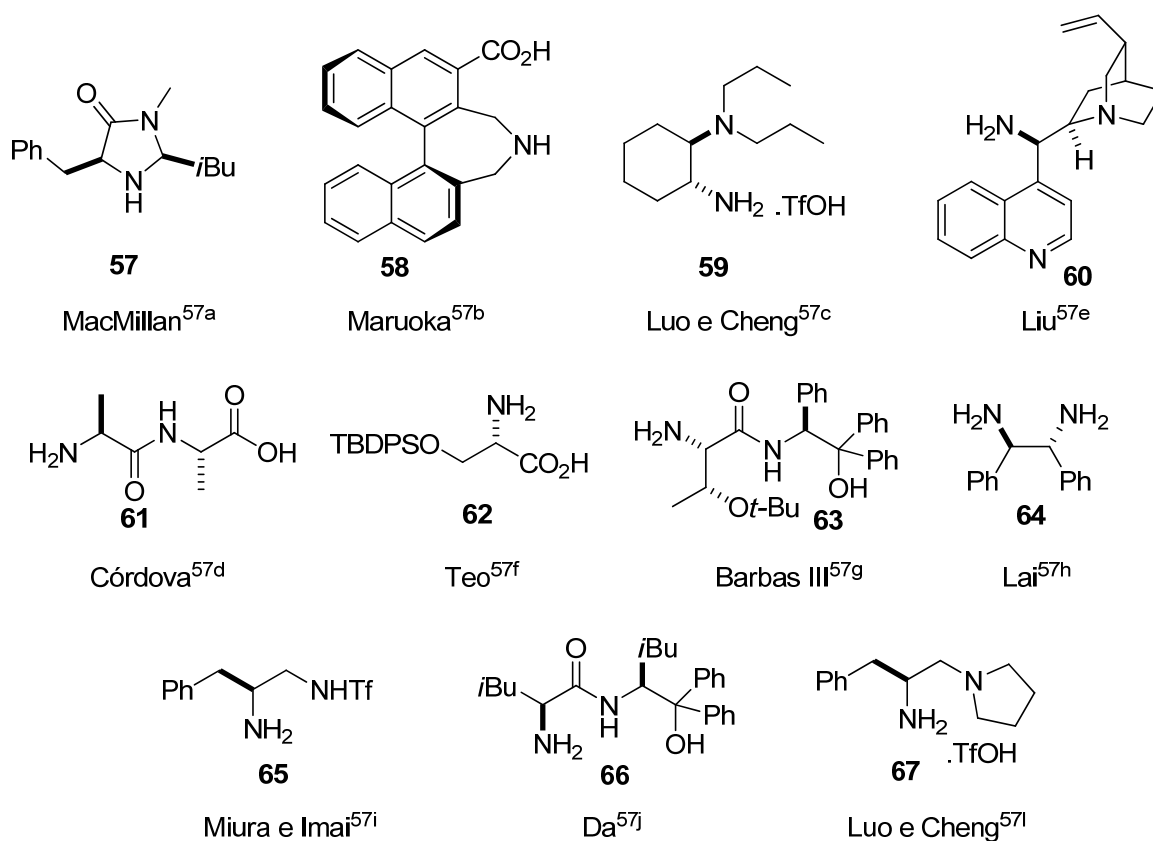


Figura 10. Organocatalisadores.

Recentemente, o desenvolvimento de novos organocatalisadores quirais imobilizados em matrizes poliméricas, ou em líquidos iônicos, tem sido descrito como catalisadores em reações de adição aldólica. A grande vantagem na utilização desses diferentes tipos de suportes encontra-se na possibilidade de recuperação dos catalisadores após a reação, pois estes podem ser facilmente separados do meio reacional, por simples diferença de solubilidade, e empregados em um novo ciclo reacional (**Figura 11**).<sup>58</sup>

<sup>58</sup> Organocatalisadores imobilizados (a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171. (b) Szollosi, G.; London, G.; Balapiri, L.; Somlai, C.; Bartok, M. *Chirality* **2003**, *15*, S90. (c) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397. (d) Miao, W.; Chan, T. H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711. (e) Lombardo, M.; Pasi, F.; Easwar, S.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2061. (f) Yang, S.-D.; Wu, L.-Y.; Yan, Z.Y.; Pan, Z.-L.; Liang, Y.-M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *268*, 107.

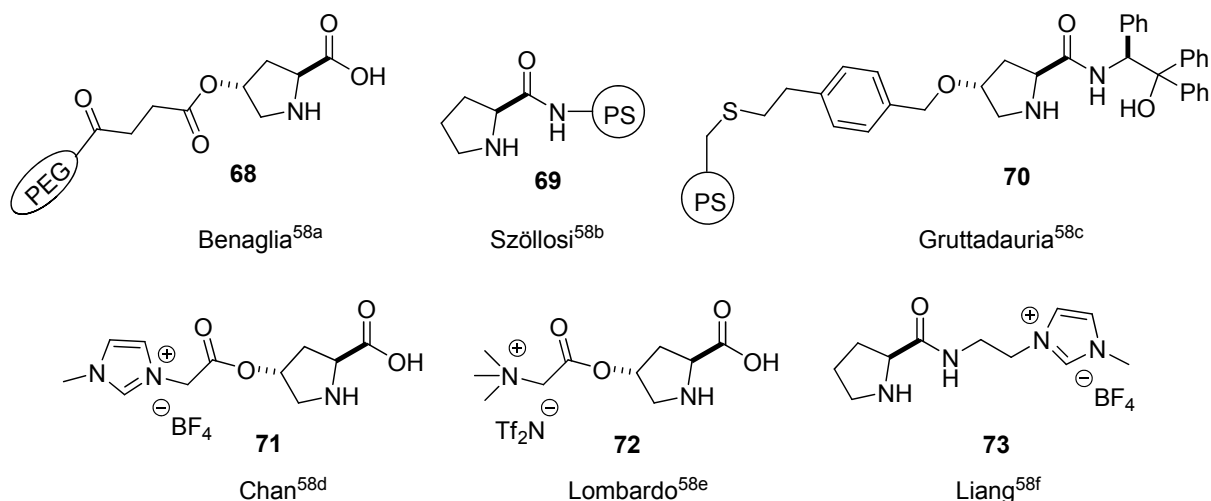


Figura 11. Organocatalisadores imobilizados em polímeros e líquidos iônicos.

### 1.3 ARILAÇÕES CATALÍTICAS ENANTIOSSELETIVAS DE ALDEÍDOS

A transmetalção entre os átomos de boro e zinco é de elevada importância e aplicação em síntese orgânica, pois permite a formação de novas ligações carbono-carbono entre compostos organometálicos e eletrófilos.

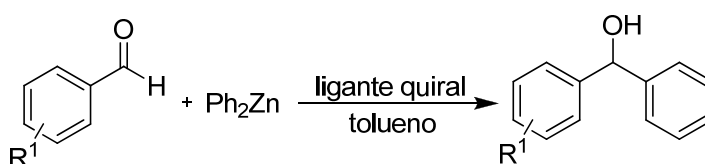
Durante as décadas passadas um enorme progresso nas pesquisas envolvendo adição assimétrica de reagentes organozinco a aldeídos foi alcançado, principalmente empregando aminoálcoois como ligantes quirais nas reações, levando a formação dos produtos em excelentes excessos enantioméricos e utilizando-se diferentes tipos de substratos.<sup>59</sup> A arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença de ligantes quirais tem recebido atenção especial dos pesquisadores, pois é possível obter-se diarilmetanóis enantiomericamente enriquecidos, que são importantes precursores na síntese de compostos farmacologicamente e biologicamente ativos.<sup>22,60</sup>

<sup>59</sup> (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1991**, 30, 49. (b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833. (c) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757. (d) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9873.

<sup>60</sup> Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 183.

### 1.3.1 REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO $\text{Ph}_2\text{Zn}$ COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILA

Desde o trabalho pioneiro de Fu e colaboradores,<sup>61</sup> vários estudos a respeito da preparação de diarilmetanóis quirais através da reação de adição de arilzinco a aldeídos tem sido publicados.<sup>62</sup> Os primeiros testes reacionais foram centrados no uso de difenilzinco como fonte de grupamento arila (**Esquema 17**), porém, esse reagente possui custo bastante elevado. Além disso, a adição enantiosseletiva a aldeídos exige uma maior eficiência do catalisador/ligante, pois este reagente diorganozinco é muito mais reativo que dietilzinco, fazendo com que a velocidade da reação seja mais elevada, havendo assim, competição com o caminho reacional que leva a formação do produto com enantiosseletividade. Dessa forma, a reação tende a formar produtos racêmicos ou com baixos excessos enantioméricos.



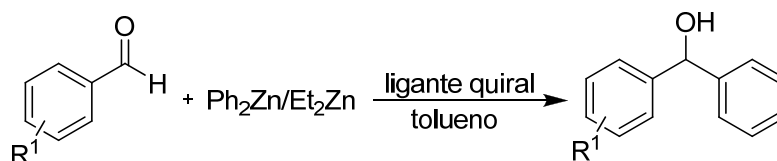
**Esquema 17.** Reação geral de adição de grupamento arila a aldeídos.

A fim de solucionar o problema, foi adicionado dietilzinco a reação, levando a formação de  $\text{PhZnEt}$ , que possui menor reatividade quando comparado ao reagente de difenilzinco. Essa estratégia melhora o desempenho da reação de transferência de grupamento arila, pois a mesma procede de maneira mais lenta quando comparada a reação que emprega difenilzinco somente. Assim, essa metodologia fornece maior seletividade na transferência do grupamento fenila e ainda reduz o custo da reação (**Esquema 18**).<sup>63</sup>

<sup>61</sup> Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *64*, 444.

<sup>62</sup> (a) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940. (b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. (c) Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Há, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.

<sup>63</sup> (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. (c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

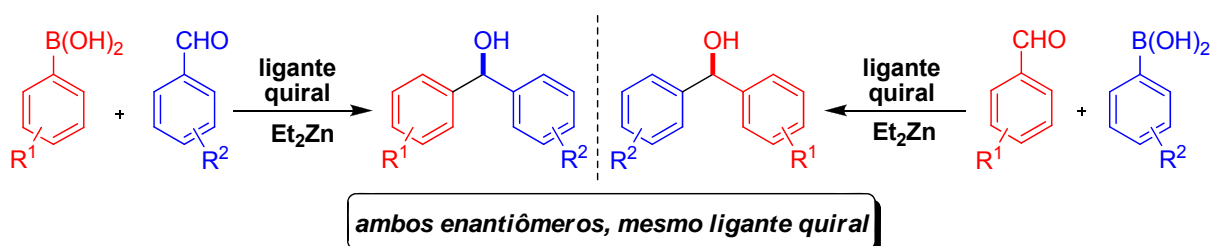


**Esquema 18.** Reação geral empregando mistura  $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$ .

Porém, essas duas metodologias possuem uma grande limitação, pois a variedade de grupamentos arila que podem ser transferidos é reduzida, uma vez que o único diarilzinco comercialmente disponível é o difenilzinco. Assim, se fez necessário o desenvolvimento de métodos que permitissem a transferência assimétrica de uma ampla variedade de grupamentos arila e que empregasse reagentes de baixo custo e comercialmente acessíveis. Nesse contexto, uma interessante estratégia reacional foi desenvolvida por Bolm e Rudolph.<sup>64</sup>

### 1.3.2 REAÇÕES DE ARILAÇÃO CATALÍTICA DE ALDEÍDOS EMPREGANDO ÁCIDOS BORÔNICOS COMO FONTE DE GRUPAMENTO ARILO

Como mencionado anteriormente, Bolm e Rudolph<sup>64</sup> desenvolveram uma metodologia alternativa ao emprego de difenilzinco bastante interessante, pois tem como vantagem o uso de ácidos borônicos como fonte de espécies arílicas nucleofílicas, ocorrendo a transmetalização boro-zinco, com a presença de dietilzinco no meio reacional. Esse método permite a exploração de uma gama de substituintes arílicos como grupos de transferência, pois existem inúmeros ácidos arilborônicos disponíveis comercialmente. Porém, a maior vantagem desse procedimento é a possibilidade da formação de ambos enantiômeros, utilizando-se um mesmo ligante quiral, bastando somente à escolha apropriada dos reagentes; conforme pode ser visto no **Esquema 19**.<sup>16c</sup>



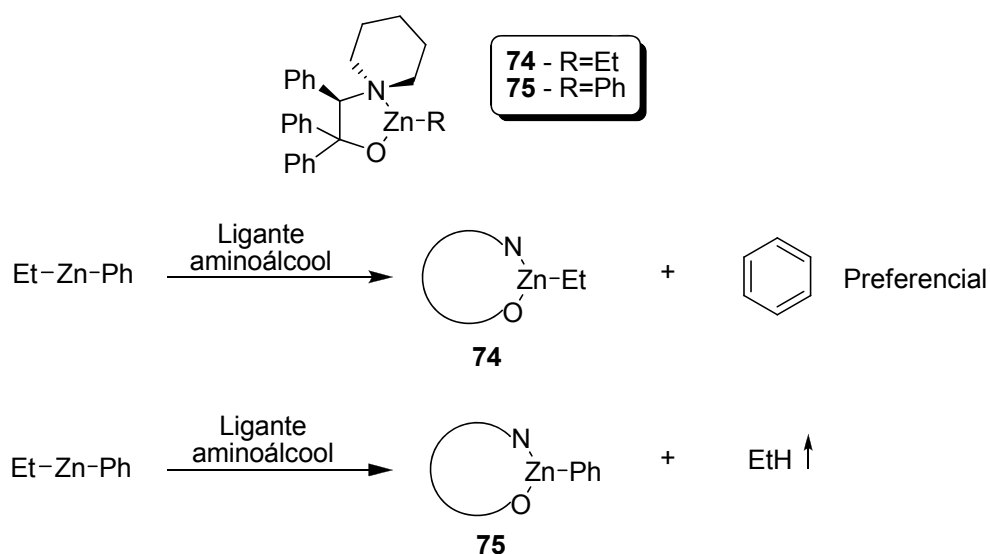
**Esquema 19.** Possibilidade de obtenção ambos enantiômeros empregando o mesmo ligante quiral.

<sup>64</sup> Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.



### 1.3.3 ASPECTOS MECANÍSTICOS

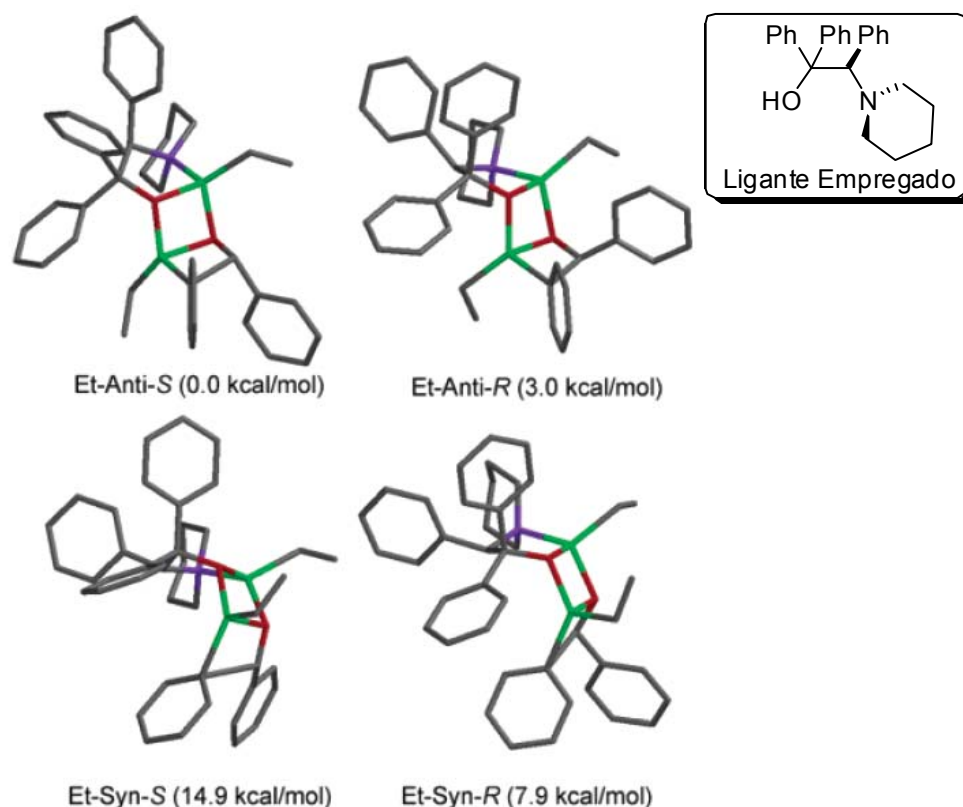
Embora a natureza exata desta reação ainda não tenha sido elucidada, acredita-se que ocorra uma troca de grupamento entre os átomos de boro e zinco conduzindo à formação de PhZnEt, como já investigado por Pericàs e colaboradores<sup>63c</sup> e Bolm/Norrby<sup>65</sup> na reação de adição de Ph<sub>2</sub>Zn/Et<sub>2</sub>Zn a aldeídos. Tendo como base cálculos DFT (*density functional theory*), os autores, propuseram que quando difenilzinco e dietilzinco são misturados em solução, ocorre uma redistribuição de grupamentos e o equilíbrio é completamente deslocado para formação da espécie PhZnEt (monomérico). Essa mistura de reagentes de zinco na presença de um ligante quiral (por exemplo, um aminoálcool) deve formar preferencialmente o complexo de zinco **74** formando primeiramente um anel de cinco membros quelado com o átomo de zinco, conforme estudos práticos de medida de liberação de gás realizado por Pericàs (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Obtenção do complexo resultante da mistura do ligante aminoálcool e EtZnPh.

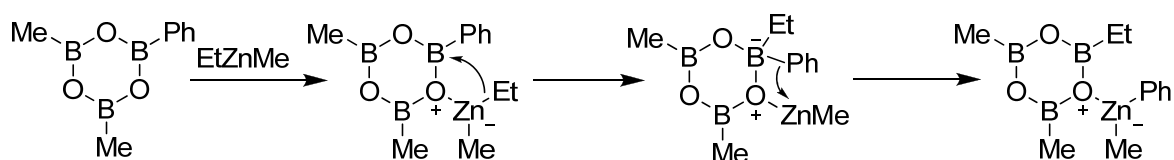
Por sua vez, esse complexo reage com aldeídos através de estado de transição tricíclico (5/4/4 membros) do tipo *sin* ou *anti*, conforme mostrado na **Figura 12**, os quais foram propostos baseados em método de cálculo semi-empírico de energia, e como pode ser visto, os valores energéticos mencionados são comparativos e relacionam a diferença de energia entre os possíveis estados de transição. Dessa forma, deve haver a formação preferencial do produto de arilação.

<sup>65</sup> (a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548. (b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.



**Figura 12.** Estado de transição tricíclico obtido através do método de cálculo semi-empírico de energia.

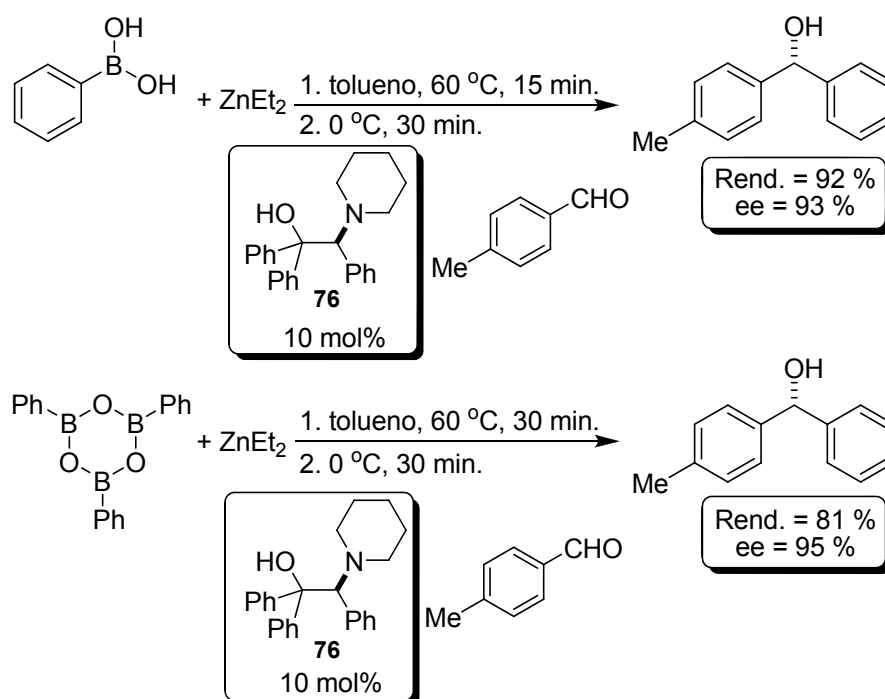
Recentemente, Pericàs e colaboradores<sup>66</sup> relataram novos avanços, principalmente, no que diz respeito à troca boro-zinco desta reação. Através de estudos teóricos e experimentais, os autores comprovaram que a etapa de transmetalção ocorre em poucos minutos, diferente do relatado até então onde era descrito que a troca boro-zinco se processava em 12 h.<sup>63</sup> Baseado em cálculos de DFT, utilizando-se como reagentes EtZnMe e dimetil(fenil)boroxina os autores propuseram uma explicação plausível para a etapa de transmetalção (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Etapa de transmetalção.

<sup>66</sup> Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.

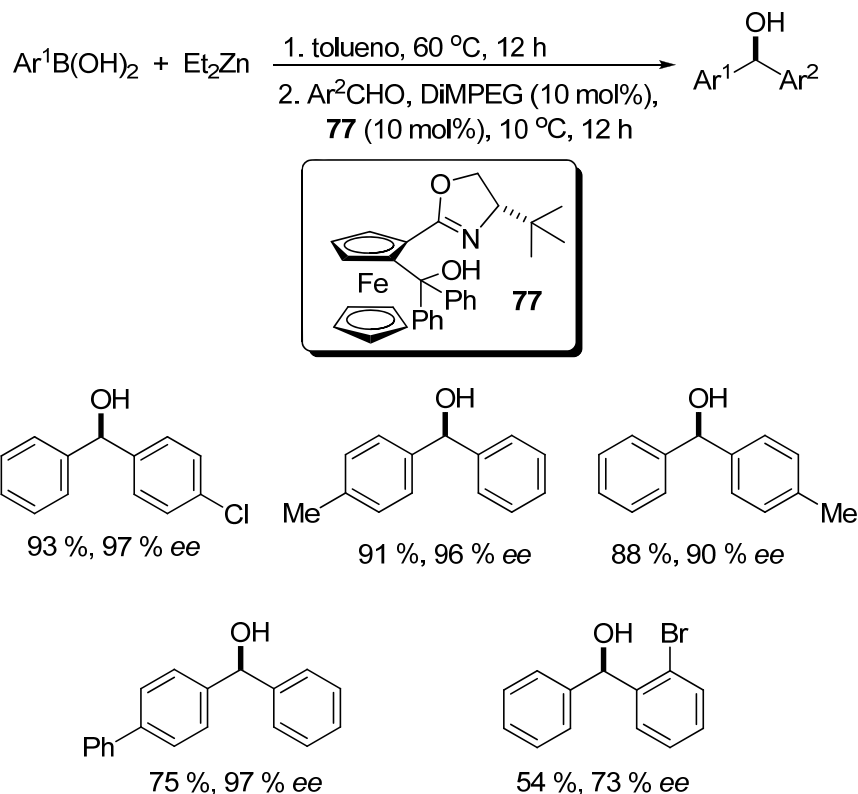
A fim de ratificar os resultados teóricos, a espécie PhZnEt foi gerada a partir do ácido fenilborônico ou trifenilboroxina. Dessa forma, comprovou-se que a etapa de transmetalção ocorre em 15 min quando se utiliza o PhB(OH)<sub>2</sub> como fonte de grupamento arila. Por outro lado, quando se utilizou (PhBO)<sub>3</sub> a etapa da troca boro-zinco completou-se em 30 min. Posteriormente, reagiu-se a espécie PhZnEt com *p*-tolualdeído, na presença de um ligante quiral **76**, e o diarilmetanol desejado foi obtido em altos rendimentos e excessos enantioméricos (**Esquema 22**).



Esquema 22. Obtenção do diarilcarbinol.

### 1.3.4 O PAPEL DOS LIGANTES EM REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE ALDEÍDOS UTILIZANDO ÁCIDOS BORÔNICOS

O primeiro ligante bem-sucedido desenvolvido para esse processo foi uma oxazolina quiral **77** derivada do ferroceno (**Esquema 23**).<sup>64</sup> Esse composto foi testado como ligante na reação de arilação frente a uma série de ácidos borônicos e uma ampla variedade de aldeídos possuindo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons, levando a formação dos diarilmetanóis com alto nível de enantiosseletividade.



**Esquema 23.** Reação de arilação utilizando derivado ferroceno oxazolina **77** como ligante.

A estrutura dos ácidos borônicos tolera alguns grupamentos, especialmente na posição *para* do anel aromático, os quais foram transferidos com elevados rendimentos e excessos enantioméricos. Substituintes na posição *orto* do anel aromático do ácido borônico são problemáticos e geralmente fornecem o produto da reação com baixos excessos enantioméricos. Os resultados podem ser melhorados com a introdução de um aditivo poliéter no sistema reacional. A adição de 10 mol% de DiMPEG ( $M = 2000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) faz com que sejam alcançados maiores excessos enantioméricos.<sup>67</sup> Deve-se ressaltar que esse tipo de sistema reacional também se adequa a diferentes escalas reacionais. Dessa forma, um mesmo nível de enantiosseletividade foi mantido quando se realizou a reação em larga escala.<sup>68</sup>

Outra modificação realizada nessa metodologia foi o uso de trifenilborana como fonte de grupamentos arilas ao invés do uso de ácido borônico, utilizando o mesmo ligante quiral ferrocenil oxazolina **77**.<sup>69</sup> Essa metodologia reacional também está baseada na troca boro-zinco, contudo com o emprego de reagente mais

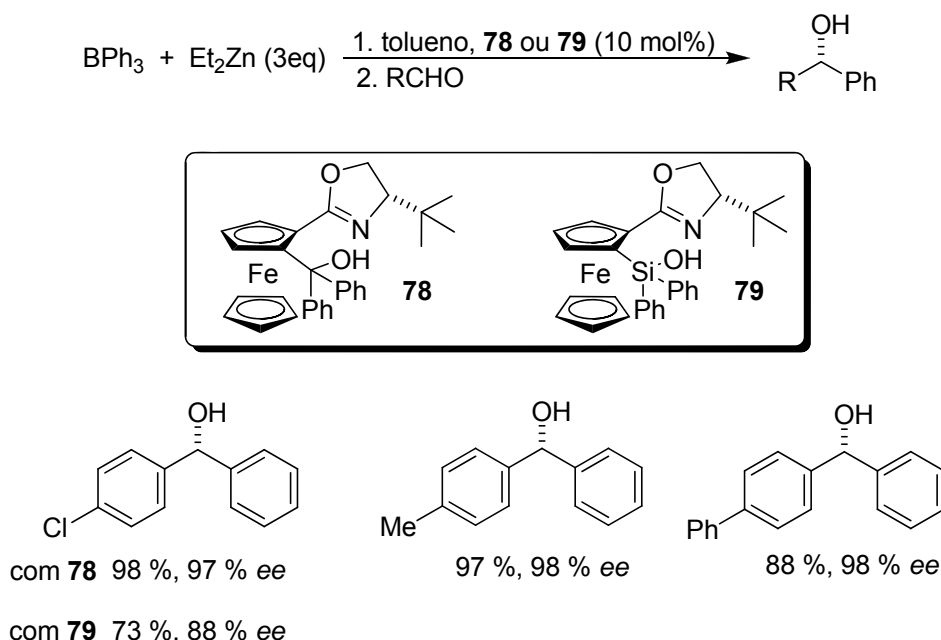
<sup>67</sup> Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.

<sup>68</sup> Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.

<sup>69</sup> Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.

simples, no caso BPh<sub>3</sub>, porém utilizando dietilzinco em excesso para gerar a espécie reativa de arilzinco.

Em comparação com a metodologia que utiliza ácido borônico como fonte de grupamento arila, as reações com trifenilborana mantiveram o mesmo nível de enantiosseleção, conforme pode ser visto no **Esquema 25**. Para essa mesma metodologia também foi empregado para mediar a reação um ligante quiral contendo átomo de silício em sua estrutura. O ligante silanol **79** é um análogo do ligante quiral **78**. Esse organosilanol mostrou um decréscimo no desempenho da catálise da reação de arilação, pois o produto da reação com 4-clorobenzaldeído teve uma redução no rendimento e no excesso enantiomérico.<sup>70</sup>



**Esquema 24.** Reação de arilação utilizando BPh<sub>3</sub>.

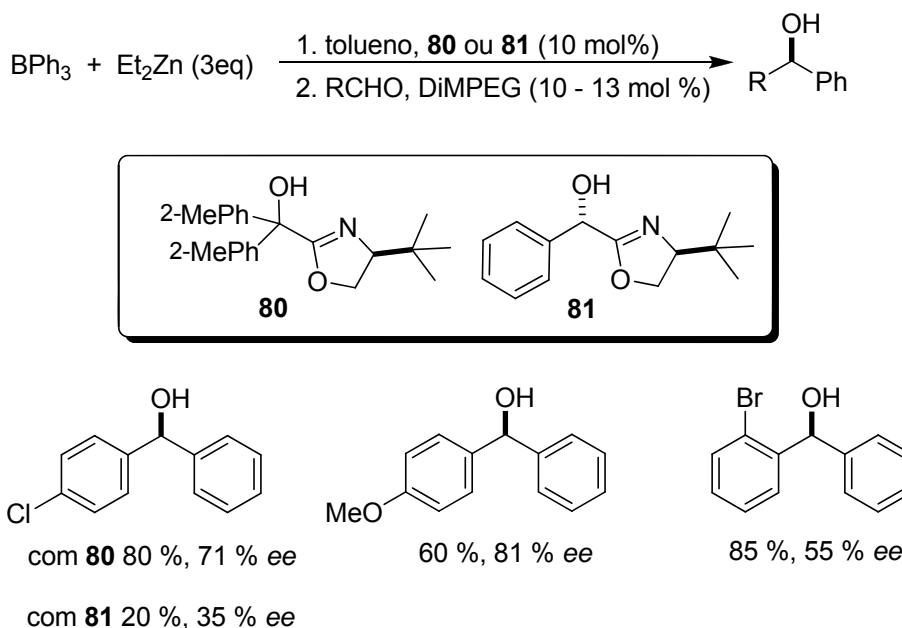
Outro sistema catalítico desenvolvido para arilação de aldeídos empregando BPh<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>Zn utiliza oxazolinil álcoois como indutores de quiralidade, esses por sua vez, são facilmente acessíveis, pois podem tanto ser derivados de aminoálcoois (neste caso o ligante **80**),<sup>71</sup> quanto derivados do ácido mandélico (neste caso o ligante **81**).<sup>72</sup> Reação de arilação na presença de 10 mol% do ligante **81** levou a formação do produto com baixos rendimento e excesso enantiomérico. O melhor resultado desse estudo foi obtido quando 4-metoxibenzaldeído foi utilizado e o

<sup>70</sup> Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1407.

<sup>71</sup> Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1367.

<sup>72</sup> Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schifffers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.

produto correspondente foi isolado com 81% de excesso enantiomérico, embora com apenas 60 % de rendimento (**Esquema 25**).

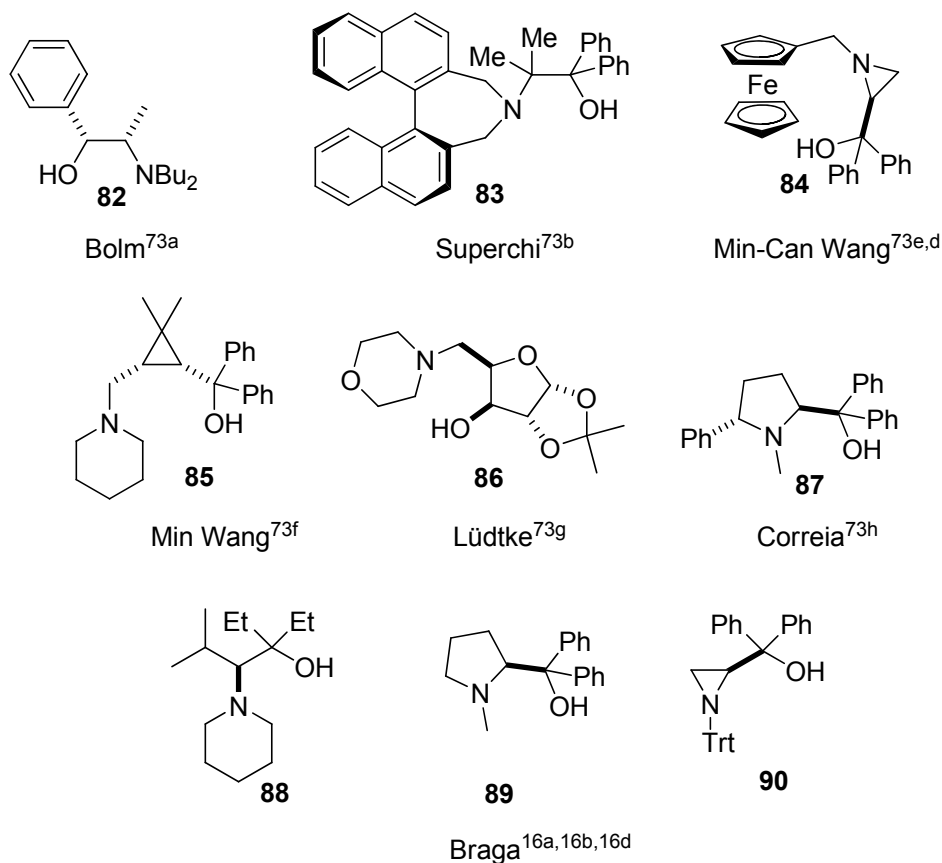


**Esquema 25.** Reação de arilação empregando derivados da oxazolina como ligantes.

Baseados na eficiência dos aminoálcoois como ligantes quirais em reações de adição de dietilzinco a aldeídos, muitos grupos de pesquisa selecionaram essa classe de compostos como candidatos em potencial para atuarem como ligantes em reações de arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos. Dessa forma, ligantes quirais derivados de aminoálcoois têm sido os mais explorados nesse contexto, certamente devido às propriedades dos átomos de oxigênio e nitrogênio em complexar com o zinco, ao mesmo tempo em que fornecem um controle adicional sobre as propriedades estéricas e eletrônicas do sistema (**Figura 13**).<sup>73,74</sup>

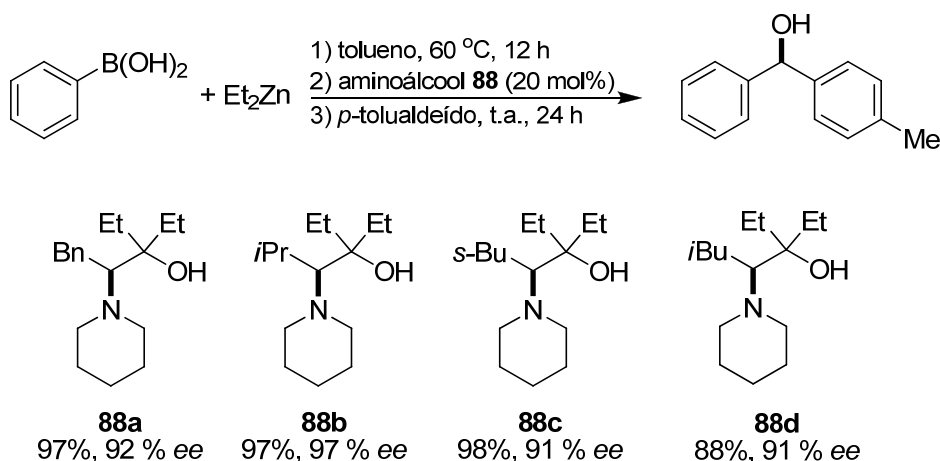
<sup>73</sup> Ligantes derivados de aminoálcoois (a) Rudolph, J.; Lormann, N.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361. (b) Pizzuti, M. G.; Superchi, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2263. (c) Wang, M.-C.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Song, M.-P. *Synlett* **2006**, 3443. (d) Wang M. -C.; Zang, Q. -J.; Zhao, W. -X.; Wang, X. -D.; Ding X.; Jing T. -T.; Song M. -P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (e) Zhong, J.; Guo, H.; Wang, M.; Yin M.; Wang, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 734. (f) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (g) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zuckerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696.

<sup>74</sup> Para os ligantes **88**, **89**, e **90** veja as referências 16a, 16b e 16d.



**Figura 13.** Ligantes derivados de aminoálcoois empregados em reações de arilação.

Em particular, é interessante destacar o desempenho apresentado por alguns ligantes mostrados na **Figura 13**. Em 2005, Braga e colaboradores<sup>16a</sup> utilizaram  $\beta$ -aminoálcoois **88** como ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando ácidos borônicos como fontes adequadas para transferência de grupos arila. Os produtos desejados foram obtidos em altos rendimentos e excelentes níveis de enantio-controle, empregando uma gama de aldeídos e ácidos borônicos conforme mostra o **Esquema 26**.

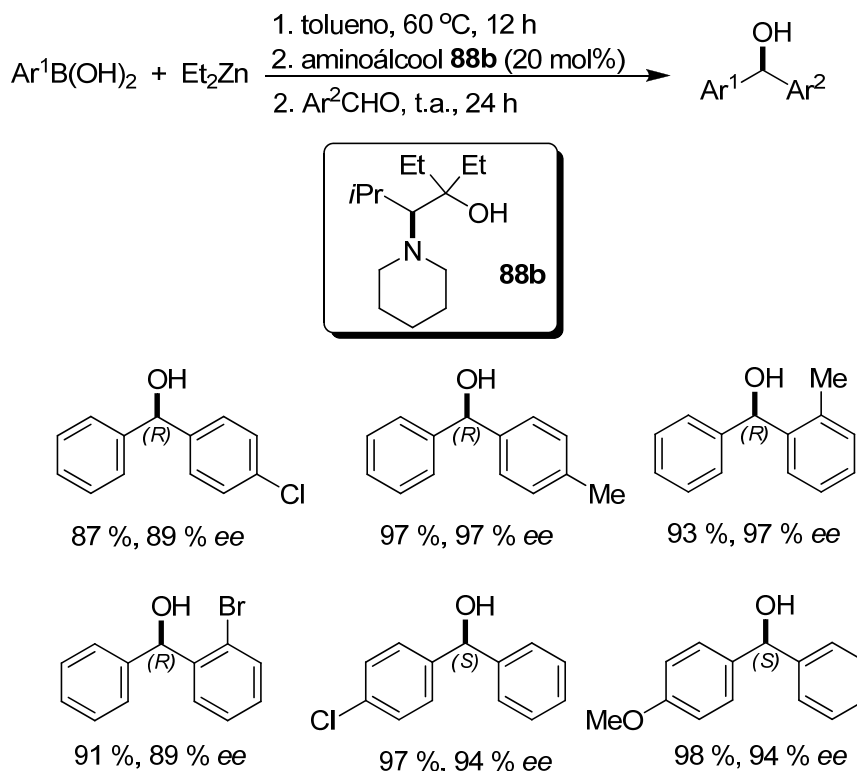


**Esquema 26.** Reação de arilação empregando aminoálcoois como ligantes quirais.

O melhor resultado desse trabalho foi alcançado utilizando-se o ligante **88b** derivado do aminoácido *L*-valina e a reação de transferência assimétrica de grupamento arila foi estendida a diferentes aldeídos e ácidos borônicos. Exemplos selecionados estão mostrados no **Esquema 27**. As reações com *orto* e *para*-tolualdeído sofreram adição arílica com altos excessos enantioméricos e rendimentos quase quantitativos. Por outro lado, quando se fez presente nos aldeídos grupos retiradores de elétrons como o cloro, o excesso enantiomérico sofreu um decréscimo quando comparado ao resultado com *p*-tolualdeído.

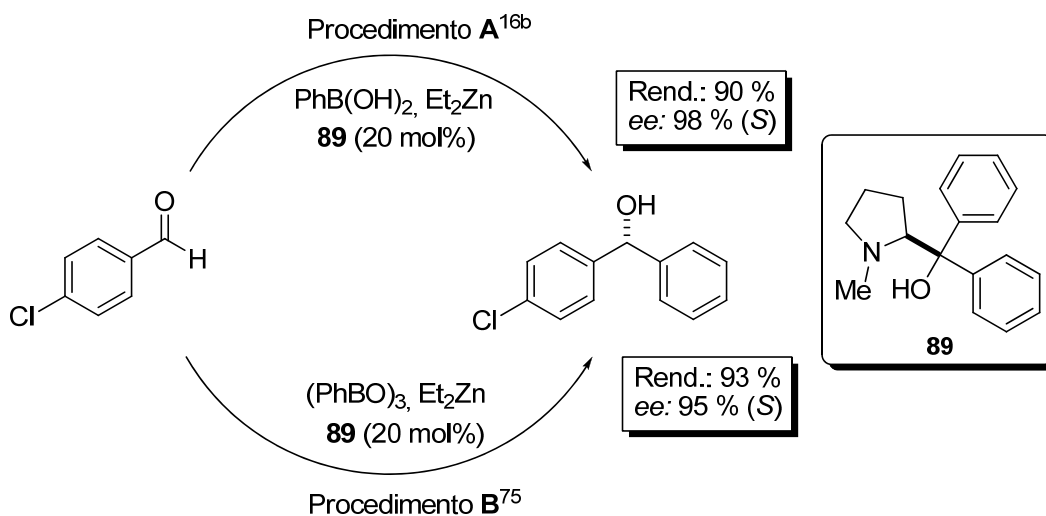
Com a finalidade de examinar diferentes grupos arila que podem ser transferidos para aldeídos, os autores sintetizaram uma gama de diarilcarbinóis substituídos, variando a natureza do grupamento arila pertencente ao ácido borônico e adicionaram ao benzaldeído. Dessa forma, os carbinóis desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos.





**Esquema 27.** Reação enantiosseletiva com o uso de ligante **88b** derivado do aminoácido *L*-valina.

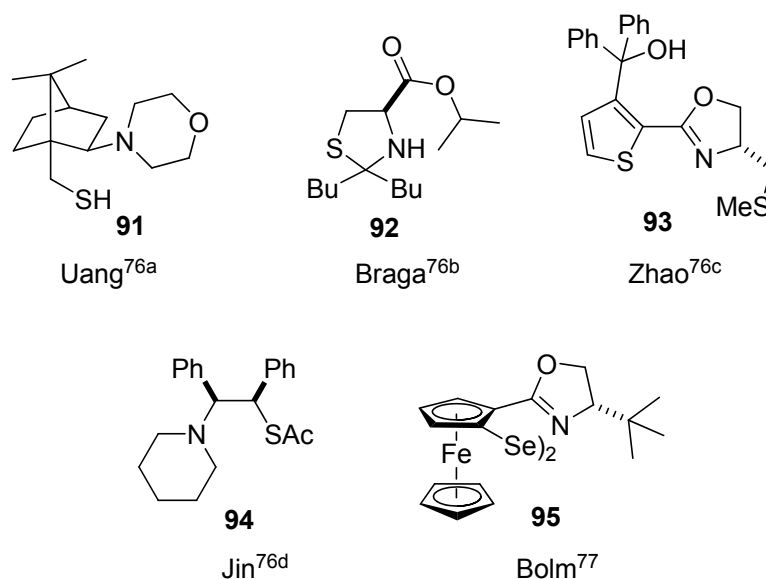
Posteriormente, Braga e colaboradores<sup>16b</sup> publicaram a aplicação de pirrolidinilmetanóis **89** em reações de adição enantiosseletiva de ácidos borônicos a aldeídos. Outra aplicação bem-sucedida do ligante pirrolidinilmetanol<sup>75</sup> foi na reação de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos empregando boroxinas como fonte desses grupamentos (**Esquema 28**).



**Esquema 28.** Diferentes metodologias com o emprego do ligante pirrolidinilmetanol **89**.

<sup>75</sup> Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.

Alternativamente o desenvolvimento e aplicação de ligantes quirais contendo enxofre<sup>76</sup> em reação de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos têm recebido menos atenção do que àqueles derivados de aminoálcoois. Apenas alguns têm sido descritos como eficientes ligantes para realizar essa transformação em elevados excessos enantioméricos. A utilização de ligantes contendo selênio nesse tipo de reação é ainda muito menos explorada, e até onde se tem conhecimento apenas o ligante descrito por Bolm,<sup>77</sup> um disseleneto derivado da oxazolina contendo um grupo ferroceno foi empregado nessas reações (**Figura 14**).

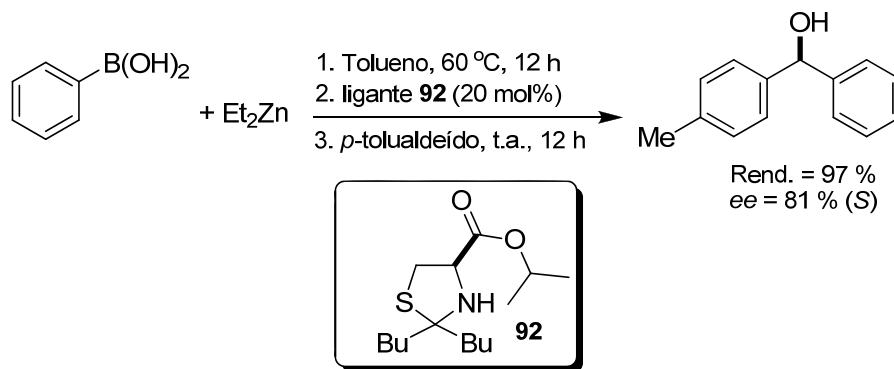


**Figura 14.** Ligantes contendo enxofre e selênio, empregados em reações de transferência enantiosseletiva de grupos arila a aldeídos.

Nosso grupo de pesquisa também tem dedicado atenção particular ao desenvolvimento de novos ligantes de enxofre com aplicação nesta reação. Para tanto, recentemente desenvolveu-se uma série de tiazolidinas, que apresentaram uma alta atividade catalítica, fornecendo o produto de arilação em rendimento essencialmente quantitativo com predominância do enantiômero S. Em particular, o ligante **93** apresentou os melhores resultados, fornecendo o produto em um excesso enantiomérico de 81 % (**Esquema 29**).<sup>76b</sup>

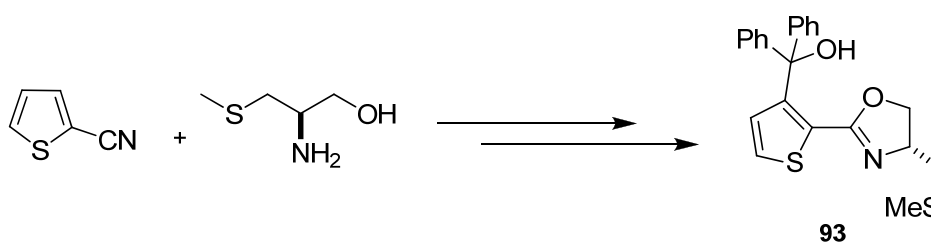
<sup>76</sup> Ligantes derivados de calcogênios (a) Wu, P.-Y.; Wu, H.-L.; Uang, B.-J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833. (b) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793. (c) Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Wu, X.-Y.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442. (d) Jin, M.-J.; Sarkar, S. M.; Lee, D.-H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235.

<sup>77</sup> Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Grenz, A.; Hermmanns, N.; Hildebrand, J. P. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 13.



**Esquema 29.** Aplicação do éster tiazolidínico **92** em reações de adição de PhZnEt.

Zhao e colaboradores<sup>76c</sup> em 2006 sintetizaram a tiofeno-oxazolina quiral **93**, derivada da *L*-cisteína (**Figura 15**). Essa oxazolina foi utilizada como catalisador em reações de adição de arilzinco a vários aldeídos, levando aos diarilmetanóis desejados de maneira satisfatória. Os resultados obtidos foram de 72 a 83 % de ee, e os rendimentos, de 87 a 94 %. Os autores também observaram que a indução quiral para essa reação depende da natureza do aldeído. Utilizando-se aldeídos aromáticos, os excessos enantioméricos foram iguais ou superiores a 82 %; em contraste, com aldeídos alifáticos, os excessos enantioméricos não ultrapassaram 74 %.

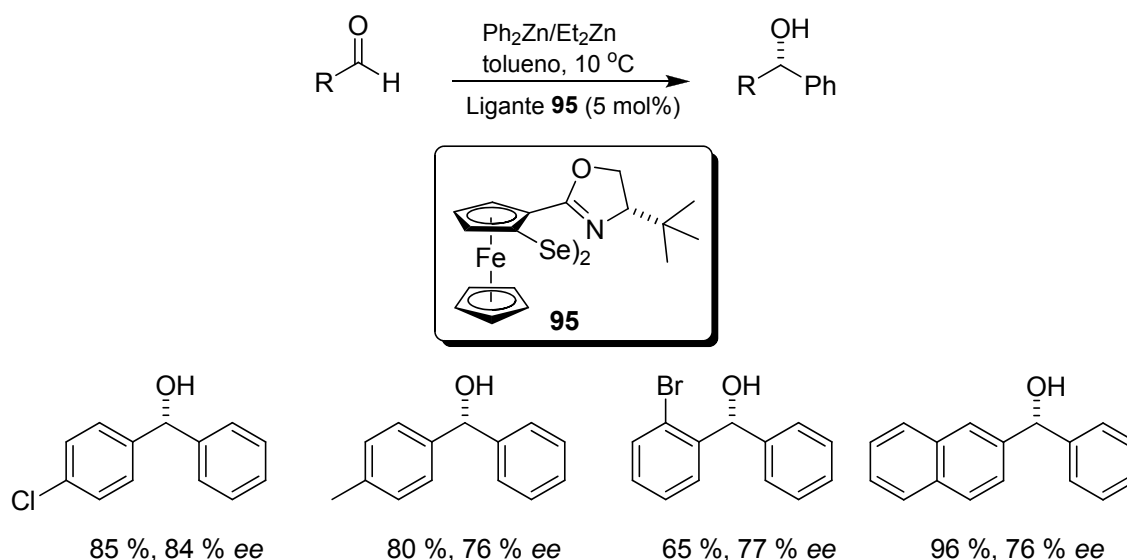


**Figura 15.** Ligante derivado do aminoácido *L*-cisteína sintetizado por Zhao e colaboradores.

Bolm e colaboradores<sup>77</sup> utilizaram o disseleneto derivado da oxazolina contendo um grupo ferroceno em reações de arilação assimétrica, empregando como fonte de grupamento arila o difenilzinco. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 84 % (**Esquema 30**). Os autores ainda basearam-se nos estudos de Wirth,<sup>78</sup> para propor que a espécie responsável pela catálise, deveria ser oriunda da clivagem do disseleneto

<sup>78</sup> (a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7849. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1957. (c) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1019.

oxazolínico pelo reagente de zinco, levando assim a formação de duas espécies um selenolato de zinco, a espécie ativa responsável pela enantiosseleção e um selenetoéter a espécie inativa.



**Esquema 30.** Aplicação do disseleneto **95** em reações de adição de PhZnEt.

Esse mesmo ligante também foi aplicado pelos atores em reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

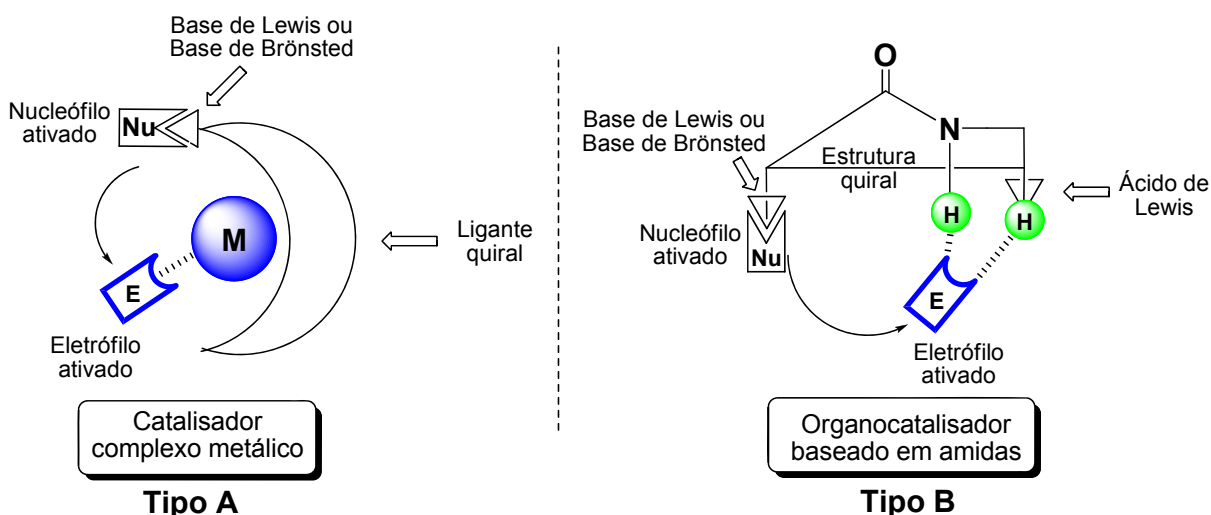
#### 1.4 CATALISADORES BIFUNCIONAIS EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS

O desenvolvimento de catalisadores bifuncionais tem sido alvo de intensa investigação por parte dos pesquisadores. A catálise assimétrica bifuncional envolve a ativação sinérgica do nucleófilo e do eletrófilo por dois ou mais centros reativos presentes na estrutura do catalisador, através da combinação de ácidos de Lewis ou bases de Lewis. Esse sinergismo permite um elevado nível de organização dos substratos durante o estado de transição, levando, conseqüentemente, à obtenção de excelentes níveis de enantiosseleção.

Enquanto nos catalisadores metálicos bifuncionais<sup>79</sup> (**Figura 16**, tipo A) a ativação do eletrófilo e do nucleófilo ocorre através da complexação dos mesmos com dois ou mais centros metálicos presentes na estrutura do catalisador, nos

<sup>79</sup> (a) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett*, **2005**, 1491. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 1117.

organocatalisadores (**Figura 16**, tipo B),<sup>80</sup> a ativação do eletrófilo ocorre através da interação eletrostática do mesmo com os átomos de hidrogênio. Estes, presentes na estrutura do organocatalisador, atuam como ácidos de Brønsted diminuindo, dessa forma, a densidade eletrônica do substrato e, conseqüentemente, favorecendo o ataque do nucleófilo.



**Figura 16.** Catalisadores bifuncionais Tipo A e B.

Diversas classes de compostos têm sido empregadas com sucesso como catalisadores bifuncionais, destacando-se os análogos da prolina,<sup>81</sup> diaminas e seus sais de amônia,<sup>82</sup> alcalóides e seus derivados,<sup>83</sup> aminoálcoois, derivados da tiouréia<sup>84</sup> e peptídeos.<sup>85</sup> O grupo funcional amida, presente nos peptídeos e em outros derivados, têm ocupado lugar de destaque nesse contexto.

Em 2009, Velmathi e colaboradores<sup>86</sup> empregaram, pela primeira, vez o uso de uma amida chiral **96** derivada da (1S,2R)-(+)-norofedrina e do ácido 2-furóico como catalisador na reação de adição de dietilzinco a aldeídos. Na presença de 10 mol% do ligante, por exemplo, a reação do benzaldeído com dietilzinco forneceu o respectivo álcool quiral em 99,8 % de ee, com 90 % de rendimento (**Esquema 31**).

<sup>80</sup> Kano T.; Moruaka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465.

<sup>81</sup> Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452.

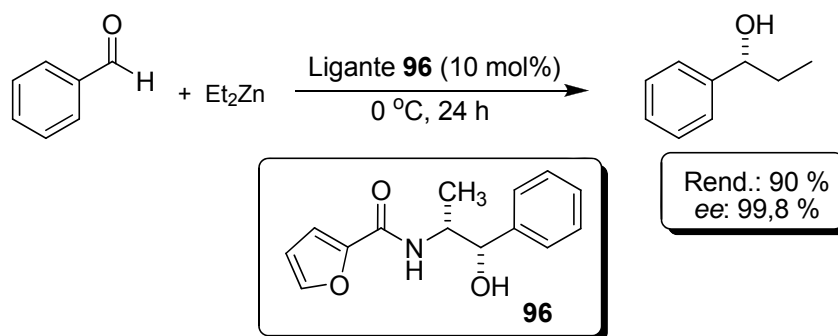
<sup>82</sup> Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 570.

<sup>83</sup> Tian, S. K.; Chen, Y. G.; Hang, J. F.; Tang, L.; McDaid, P; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621.

<sup>84</sup> Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299.

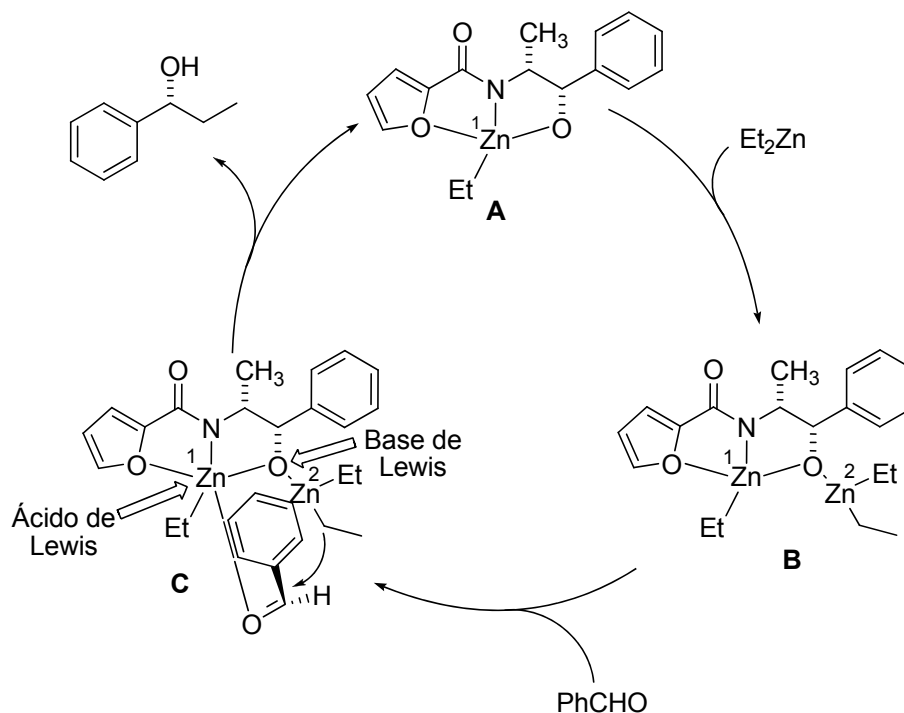
<sup>85</sup> Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601.

<sup>86</sup> Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Vinu, A.; Ariga, K.; Velmathi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1731.



**Esquema 31.** Reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído catalisada pelo catalisador **96**.

Os autores propuseram que a amida quiral derivada da noroefedrina **96** estaria atuando como um ligante tridentado (**Esquema 32**). O ciclo catalítico proposto pelos autores envolveria, inicialmente, a complexação do átomo de zinco com os dois átomos de oxigênio e o nitrogênio, formando o complexo monomérico de alquilzinco (**A**).

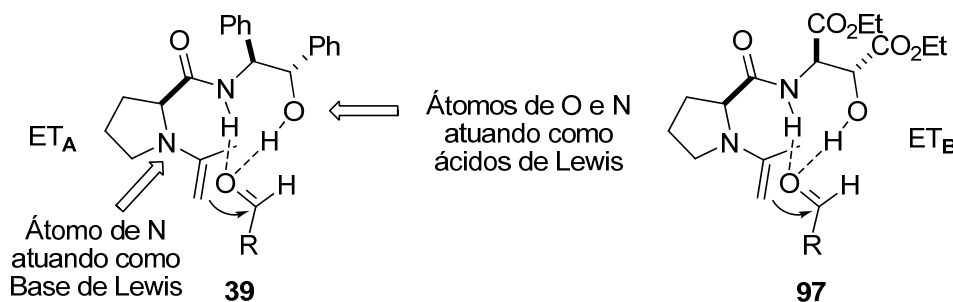


**Esquema 32.** Ciclo catalítico para adição de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ao benzaldeído, empregando ligante **96**.

A reação com mais um equivalente de dietilzinco leva à formação do complexo (**B**). Em (**C**) observa-se o estado de transição favorável sugerido pelos autores, indicando que o ataque preferencial ocorreu pela face “*re*” do aldeído, levando ao álcool de configuração (*R*). Nota-se que esse catalisador atua de uma

maneira bifuncional, em que o átomo de oxigênio estaria atuando como uma base de Lewis, aumentando, assim, a densidade eletrônica no átomo de  $Zn^{2+}$ , e, dessa forma, aumentando a nucleofilicidade do grupo etila a ser transferido. Ao mesmo tempo o átomo, de  $Zn^{1+}$  estaria atuando como um ácido de Lewis, aumentando a eletrofilicidade sobre o benzaldeído.

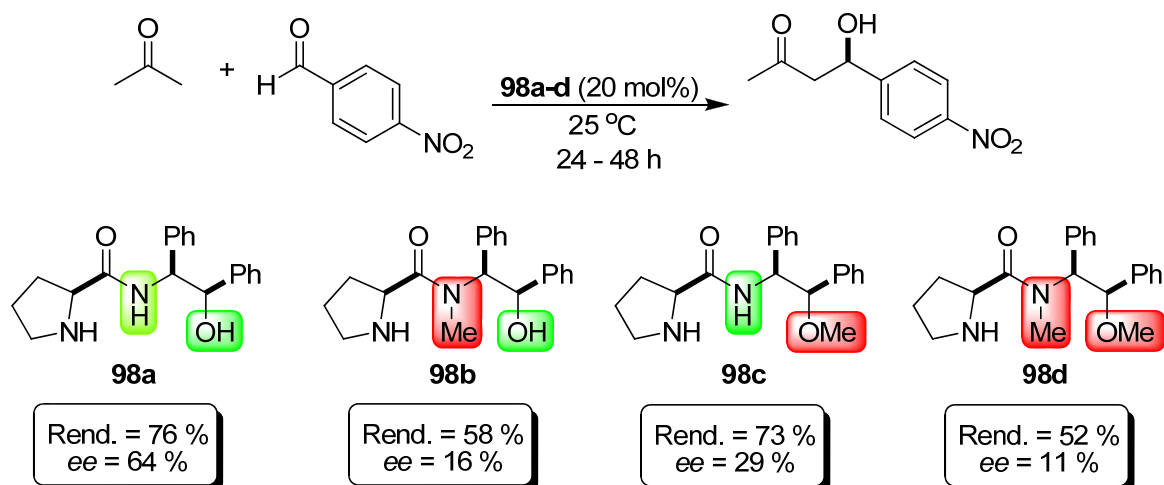
Gong e colaboradores, em 2004<sup>87</sup> e 2005,<sup>56b</sup> publicaram a aplicação de diferentes prolinamidas como organocatalisadores para reação de adição aldólica. Através de estudos teóricos e experimentais, os autores comprovaram a importância da presença do grupo amida e do grupo hidroxila para essa classe de compostos. Baseados em cálculos de DFT, os autores propuseram os estado de transição ( $ET_A$  e  $ET_B$ ) (**Figura 17**).



**Figura 17.** Estados de transição proposto pelos autores para reação de adição aldólica.

Os cálculos mostraram que durante o estado de transição o aldeído estaria sendo ativado simultaneamente pelos hidrogênios dos grupos amida e álcool. Também foi comprovada a importância dos diferentes grupos, presente nas posições ( $\alpha$  e  $\beta$ ) do fragmento proveniente do aminoálcool (**Figura 17**). A substituição das fenilas no composto **39** pelos grupos ésteres em **97** ocasionou uma diminuição na densidade eletrônica dos grupos (N-H) e (O-H), levando a uma maior interação entre os hidrogênios presentes nesses grupos com o aldeído. Como consequência, essas interações ficaram mais fortes e o organocatalisador **97** apresentou melhores resultados quando comparado com o derivado **39**. A fim de ratificar os estados de transição propostos, os autores promoveram uma série de mudanças na estrutura da prolinamida **98a**, aplicando esses novos derivados na reação de adição aldólica entre a acetona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído (**Esquema 33**).

<sup>87</sup> Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, *101*, 5755.



Esquema 33.

Esses estudos mostraram uma forte relação entre o nível de enantioseleção da reação de adição aldólica com a substituição dos átomos de hidrogênio por grupos metilas. Todos os resultados obtidos utilizando-se os organocatalisadores (**98b**, **98c**, e **98d**) foram inferiores àquele obtido para a prolinamida **98a**.



---

***Capítulo 2***

**Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

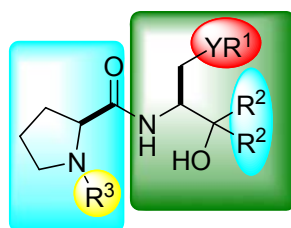
A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho.

Inicialmente será discutida a síntese dos calcogenetos derivados de peptídeos quirais. Posteriormente, será discutida a aplicação dos mesmos como organocatalisadores e ligantes quirais em dois tipos de reações. A primeira delas é a reação de adição aldólica entre cetonas e aldeídos, para obtenção de produtos de adição aldólica. A segunda refere-se à reação de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos, via ácidos borônicos, para a obtenção de diarilmetanóis opticamente ativos.

### 2.1 PREPARAÇÃO DOS CALCOGENETOS DERIVADOS DE PEPTÍDEOS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente na área de catálise assimétrica. O foco dos trabalhos que vêm sendo desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos catalisadores quirais derivados de aminoácidos. Os catalisadores desenvolvidos vêm sendo aplicados com sucesso em diversas classes de reações assimétricas como adição de dietilzinco,<sup>14</sup> alquilzinco<sup>15</sup> e arilzinco<sup>16</sup> a aldeídos, adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas<sup>88</sup> e, também, em substituição alílica catalisada por paládio.<sup>17</sup>

De acordo com o interesse desta pesquisa, no desenvolvimento de novos ligantes quirais derivados de aminoácidos e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação dos calcogenetos derivados de peptídeos, cuja estrutura é mostrada na **Figura 1**.

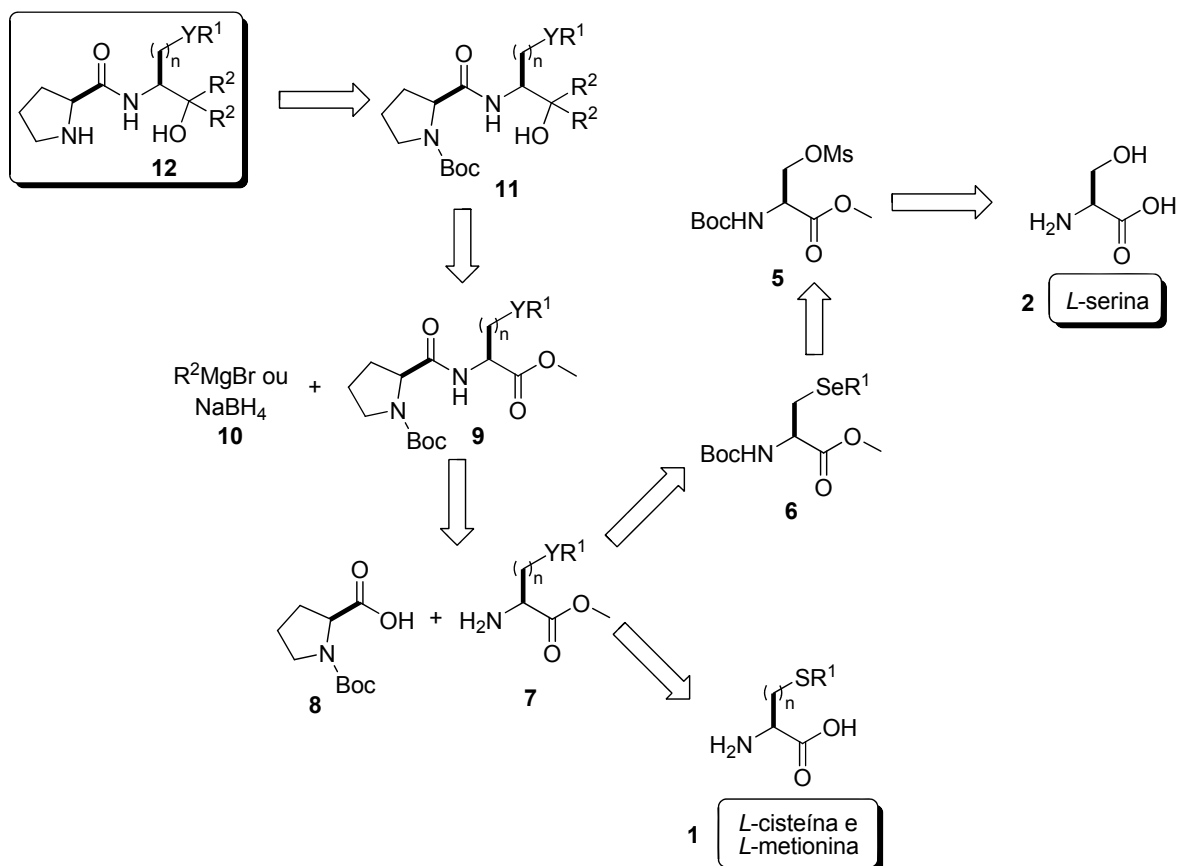


**Figura 1.** Estrutura geral dos calcogenetos derivados de peptídeos.

<sup>88</sup> Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7329.

A principal característica que essa classe de compostos apresenta é uma grande flexibilidade na introdução e modificação da natureza dos substituintes  $YR^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$ . Isso possibilita uma grande diversidade estrutural, o que é muito importante para a otimização sistemática da estrutura dos catalisadores ou ligantes quirais. Essa flexibilidade possibilita o estudo do efeito estérico e eletrônico nas reações de adição aldólica enantiosseletivas de cetonas a aldeídos bem como em reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos. Outra peculiaridade desse sistema é a presença de átomos de calcogênios (enxofre, selênio e oxigênio) e nitrogênio, que conferem a esses compostos a capacidade de complexação com uma série de metais. Além disso, esses ligantes podem ser facilmente preparados através de uma rota sintética curta, em poucas etapas e em bons rendimentos, partindo-se de *L*-aminoácidos, que são materiais de partida de baixo custo.

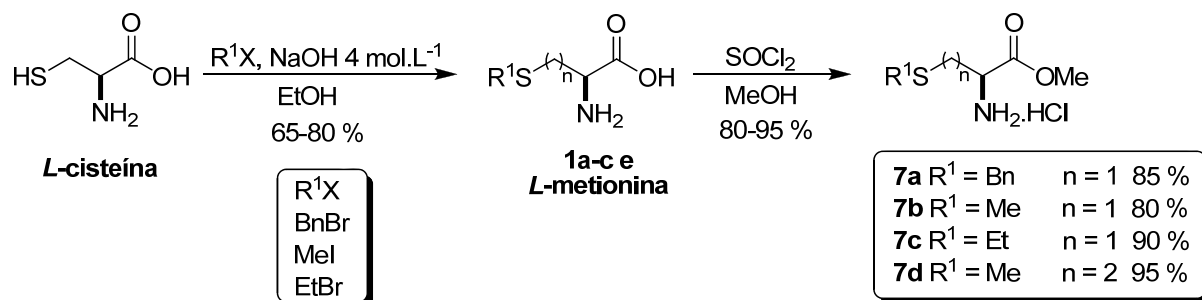
Dessa forma, iniciaram-se os estudos pela análise retrossintética dos calcogenetos derivados de peptídeos **12**, a fim de se obter uma rota sintética satisfatória baseada em reações já conhecidas, como pode ser visto no **Esquema 34**. A partir dessa análise retrossintética, pode-se supor que a remoção do grupo protetor Boc poderia ser realizada em meio ácido. Os *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11** seriam então preparados através de uma reação de adição de reagentes de Grignard ou redução com borohidreto de sódio aos respectivos calcogenos peptídeos **9**. O composto **9** seria facilmente obtido através de uma reação envolvendo a formação de uma ligação “peptídica”, entre o aminoácido *N*-Boc-*L*-prolina **8** e um calcogeno aminoéster **7**. O seleno-aminoácido **6**, por sua vez, seria facilmente preparado via reação de substituição nucleofílica do mesilato **5** por nucleófilo de selênio. O material de partida para obtenção do mesilato **5** poderia ser o aminoácido *L*-serina **2**. O material de partida para síntese dos tio aminoésteres **7** seriam os aminoácidos *L*-cisteína e *L*-metionina **1**.



**Esquema 34.** Análise retrossintética para obtenção dos calcogenetos derivados de peptídeos **12**.

Inicialmente, foi necessário realizar a preparação dos materiais de partida, a serem empregados posteriormente na síntese dos calcogenetos derivados de peptídeos.

A síntese dos tio aminoésteres **7a-d** foi realizada partindo-se dos aminoácidos *L*-cisteína e *L*-metionina, em poucas etapas sintéticas, conforme mostrado no **Esquema 35**. Iniciou-se a preparação dos materiais de partida pela reação de alquilação da *L*-cisteína com haletos de alquila na presença de  $NaOH$   $4 \text{ mol.L}^{-1}$  e etanol, obtendo-se os aminoácidos alquilados **1a-c** em bons rendimentos. Os aminoácidos alquilados derivados da *L*-cisteína e o aminoácido *L*-metionina foram convenientemente convertidos nos respectivos aminoésteres **7a-d** por reação com cloreto de tionila em metanol, obtendo-se os mesmos em excelentes rendimentos.



**Esquema 35.** Preparação dos tio aminoésteres **7a-d**.

Os dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , dos tio aminoésteres **7a-d**, encontram-se listados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos tio aminoésteres **7a-d**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 200 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 50 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
<p><b>7a</b></p>	8,91 (sl, 2H); 7,32-7,22 (m, 5H); 4,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,18 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H).	168,68; 137,37; 129,17; 128,54; 127,21; 53,46; 52,79; 36,46; 31,26.
<p><b>7b</b></p>	8,84 (sl, 2H); 4,48 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,27 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H); 2,21 (s, 3H).	168,68; 53,47; 52,56; 34,08; 16,18.
<p><b>7c</b></p>	8,82 (sl, 2H); 4,49 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,30 (d, $J = 5,3$ Hz 3H); 2,66 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	168,03; 53,28; 52,75; 31,19; 26,38; 14,39.
<p><b>7d</b></p>	8,83 (sl, 2H); 4,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 2,87-2,66 (m, 2H); 2,47-2,33 (m, 2H); 2,13 (s, 3H).	169,73; 53,34; 52,06; 29,52; 29,32, 15,08.

Para preparação do seleno aminoéster **7e**, foi necessário desenvolver uma metodologia eficiente para a obtenção do mesmo. A rota sintética envolvida deveria ser versátil e fornecer o produto desejado em bom rendimento. Decidiu-se então aplicar a metodologia desenvolvida pelo nosso grupo recentemente, a qual envolve a introdução do átomo de selênio através da substituição nucleofílica do grupo mesilato.<sup>89</sup> Essa metodologia apresenta algumas vantagens quando comparada com a estratégia que utiliza ésteres aziridínicos como precursores para síntese de seleno aminoésteres, utilizando espécies reativas de selênio geradas com InI.<sup>90</sup> Dentre as vantagens, encontram-se a maior simplicidade nos procedimentos reacionais envolvidos, bem como a utilização de reagentes de baixo custo.

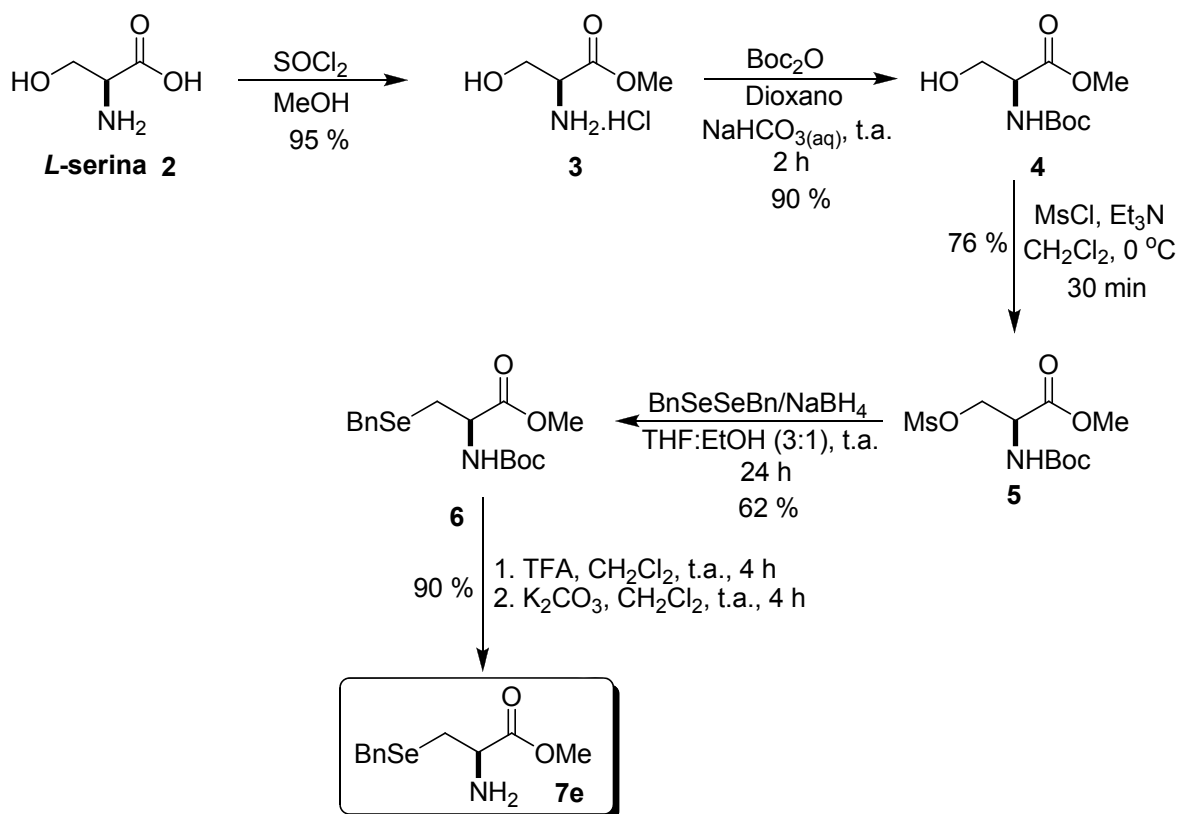
O seleno aminoéster **7e** (**Esquema 36**) foi, então, preparado através de uma sequência reacional que envolveu, primeiramente, a esterificação do aminoácido *L*-serina com cloreto de tionila em presença de metanol. O aminoéster **3** obtido sofreu subsequente proteção quimiosseletiva do grupamento amina com (Boc)<sub>2</sub>O. Para tanto, solubilizou-se o aminoéster em 1,4-dioxano e em uma solução de NaHCO<sub>3</sub> 1 mol.L<sup>-1</sup>. Após, adicionou-se ao sistema reacional (Boc)<sub>2</sub>O a 0 °C, levando, assim, após 2 h de agitação a temperatura ambiente à formação do *N*-Boc aminoéster **4**. O rendimento obtido para as duas etapas combinadas foi excelente. A mesilação do álcool primário ocorreu sob condições brandas, em bom rendimento, por reação com cloreto de mesila em diclorometano, utilizando-se como base trietilamina, fornecendo o produto **5** em 76 % de rendimento.

A etapa chave da síntese do composto **6**, que envolve a inserção do grupo organoselênio na molécula, foi obtida mediante substituição nucleofílica do mesilato **5**. Como forma de geração do nucleófilo de selênio, optou-se pela clivagem do disseleneto de dibenzila com borohidreto de sódio, em uma mistura de THF e etanol, como solventes. Esse método provou ser eficiente, uma vez que o seleno aminoéster **6** foi obtido em 62 % de rendimento, sob condições brandas de reação. O produto **6** foi, então, desprotegido mediante reação com ácido trifluoracético em diclorometano, como solvente, e posterior neutralização com carbonato de potássio, levando ao seleno aminoéster **7e** em 90 % de rendimento.

---

<sup>89</sup> Júnior, P. S. T. “*Síntese One-Pot de Selenocisteína e seus Derivados via Mesilato da L-Serina Protegida*”, Dissertação de Mestrado 2009, UFSM, Santa Maria.

<sup>90</sup> Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305.



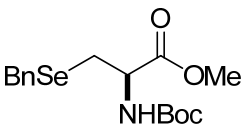
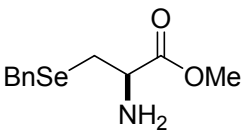
**Esquema 36.** Preparação do selênio aminoéster **7e**.

Todos os produtos tiveram suas estruturas confirmadas por análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Esses dados encontram-se listados na **Tabela 2**.

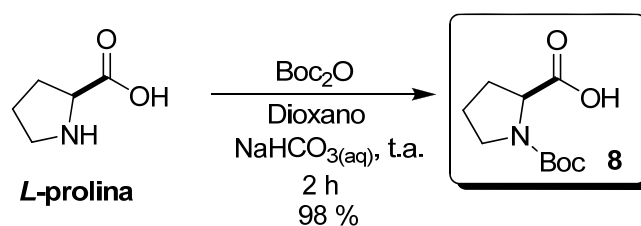
**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4**, **5**, **6** e **7e**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
<p><b>4</b></p>	5,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 4,38-4,26 (m, 1H); 4,00-3,82 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,44 (s, 1H); 1,45 (s, 9H).	171,50; 155,80; 80,30; 63,40; 55,70; 52,60; 28,30.
<p><b>5</b></p>	5,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,62-4,46 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).	169,08; 155,03; 80,67; 68,91; 53,01; 37,38; 31,13; 28,18.

**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4**, **5**, **6** e **7e** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>6</b></p>	7,29-7,19 (m, 5H); 5,29 (sl, 1H); 4,66-4,54 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,95-2,85 (m, 1H); 1,45 (s, 9H).	171,58; 155,05; 138,67; 128,84; 128,54; 126,91; 80,10; 53,36; 52,47; 28,27; 27,85; 25,87.
 <p><b>7e</b></p>	7,29-7,26 (m, 5H); 3,81-3,78 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,64-3,58 (m, 1H); 2,85 (dd, $J^1 = 12,7$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H); 2,78-2,72 (m, 1H); 1,69 (s, 2H).	174,37; 138,85; 128,76; 128,44; 126,75; 54,93; 52,05; 28,88; 27,67.

O aminoácido *L*-prolina requerido para a reação de acoplamento com os respectivos calcogeno aminoésteres foi convenientemente protegido por reação com  $\text{Boc}_2\text{O}$  em dioxano, utilizando-se solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  como base, conforme mostrado no **Esquema 37**.<sup>91</sup>



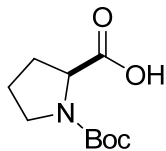
**Esquema 37.** Proteção do aminoácido *L*-prolina.

Os dados espectrais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 encontram-se listados na **Tabela 3**.

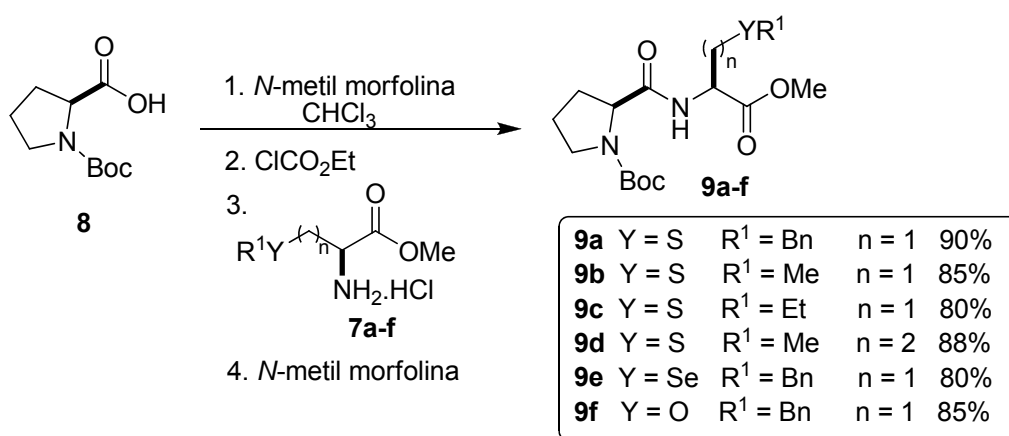
<sup>91</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Em "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3<sup>rd</sup> ed.; John Wiley and Sons: New York, 1999.



**Tabela 3.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  da *N*-Boc-*L*-Prolina **8**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 300 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 75 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <b>8</b>	11,56 (sl, 1H); 4,37-4,22 (m, 1H); 3,60-3,33 (m, 2H); 2,31-1,85 (m, 4H); 1,45 (s, 9H).	178,64; 176,44; 155,56; 153,89; 80,76; 80,28; 58,85; 46,72; 46,23; 30,71; 29,06; 28,28; 28,14; 24,19; 23,54.

Estabelecida, então, a rota sintética para a preparação dos aminoésteres contendo enxofre e selênio, sendo que o equivalente com oxigênio foi adquirido comercialmente, voltou-se a atenção para o acoplamento dos mesmos com o aminoácido *N*-Boc-*L*-prolina. Como condição para o acoplamento, optou-se pelo método do anidrido misto,<sup>92</sup> uma vez que o mesmo já havia sido previamente empregado com sucesso no laboratório em que foi desenvolvida esta pesquisa.<sup>93</sup> Esse método consiste no tratamento do aminoácido protegido **8** com *N*-metil morfolina, em clorofórmio, seguido da adição de cloroformiato de etila, gerando, assim, o anidrido misto “*in situ*”, que posteriormente reage com os calcogeno aminoésteres **7a-f** levando à formação da ligação do tipo peptídica em condições brandas de reação (**Esquema 38**).



**Esquema 38.** Síntese dos calcogeno peptídeos **9a-f**.

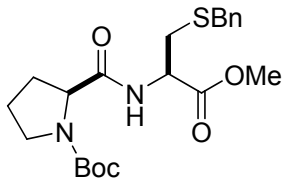
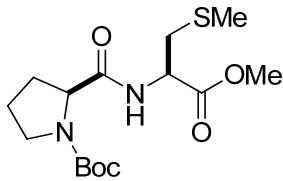
<sup>92</sup> (a) Jr Vaughan, J. R.; Osato, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5553. (b) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 5012. (c) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2343.

<sup>93</sup> Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260.

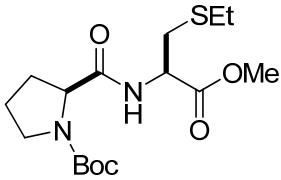
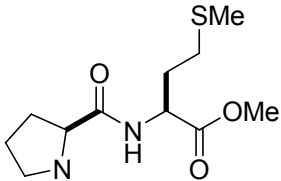
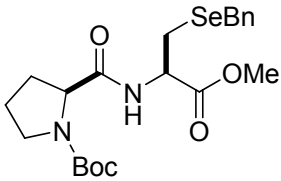
As condições de acoplamento puderam ser aplicadas a uma grande variedade de substratos, o que é bastante interessante do ponto de vista sintético, gerando uma pequena quimioteca de compostos, conforme pode ser observado na **Tabela 4**. Em geral, todos os rendimentos para a reação de acoplamento entre o aminoácido *N*-Boc-*L*-prolina e os calcogeno aminoésteres foram excelentes.

Todos os compostos preparados tiveram suas estruturas elucidadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 conforme dados listados na **Tabela 4**.

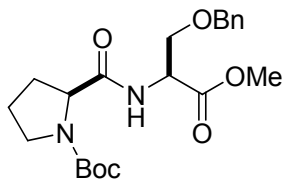
**Tabela 4.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos calcogeno peptídeos **9a-f**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>9a</b></p>	7,29 (s, 5H); 4,80-4,77 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,72-3,70 (m, 5H); 3,46 (sl, 2H); 2,98-2,72 (m, 2H); 2,27-1,90 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).	172,20; 170,92; 155,11; 137,77; 128,88; 128,50; 127,14; 80,54; 60,61; 52,29; 51,71; 47,03; 36,65; 33,84; 29,57; 28,35; 24,08.
 <p><b>9b</b></p>	4,79-4,75 (m, 1H); 4,31-4,29 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,44 (t, $J = 6,8$ Hz 2H); 2,93 (dd, $J^1 = 13,9$ Hz, $J^2 = 5,2$ Hz 1H); 2,89 (dd, $J^1 = 13,8$ Hz, $J^2 = 6,0$ Hz 1H); 2,09 (s, 3H); 1,96-1,84 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).	172,27; 170,95; 155,08; 80,59; 60,58; 52,25; 51,73; 46,99; 36,58; 29,54; 28,30; 24,03; 15,90.

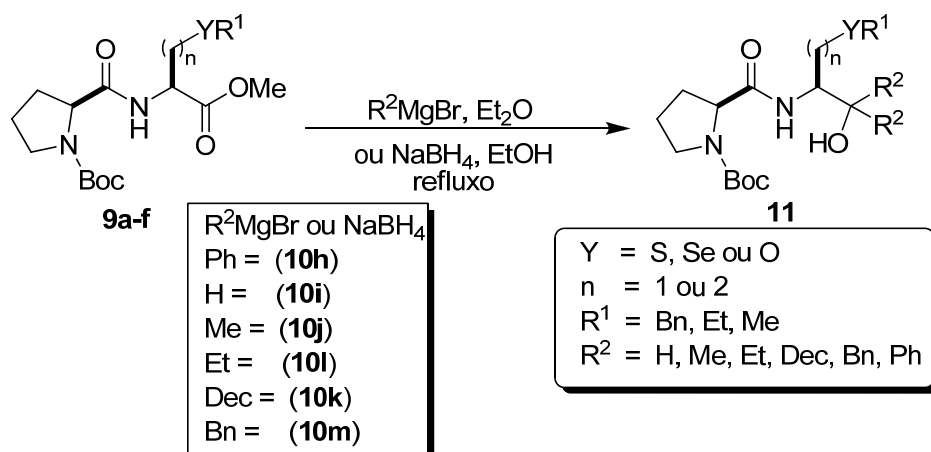
**Tabela 4.** Dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C dos calcogeno peptídeos **9a-f** (continuação).

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>9c</b></p>	<p>4,79-4,77 (m, 1H); 4,36-4,26 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,03 (dd, <i>J</i><sup>1</sup> = 13,9 Hz, <i>J</i><sup>2</sup> = 5,1 Hz, 1H); 2,91 (dd, <i>J</i><sup>1</sup> = 13,9 Hz, <i>J</i><sup>2</sup> = 5,1 Hz, 1H); 2,52 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 2,35-1,87 (m, 4 H); 1,48 (s, 9H); 1,23 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).</p>	<p>172,20; 170,88, 155,11; 80,51; 60,59; 52,18; 51,94; 46,94; 33,87; 29,50; 28,27; 26,35; 23,97; 14,49.</p>
 <p><b>9d</b></p>	<p>4,68-4,63 (m, 1H); 4,28-4,25 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,44-3,42 (m, 2H); 2,49 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H); 2,24 (sl, 1H); 2,19-2,10 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,02-1,83 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).</p>	<p>172,15; 171,97; 155,30; 80,56; 60,49; 52,18; 51,66; 47,07; 32,04; 30,07; 29,11; 28,37; 24,23; 15,40.</p>
 <p><b>9e</b></p>	<p>7,29-7,19 (m, 5H); 4,87-4,78 (m, 1H); 4,33-4,24 (m, 1H); 3,79-3,77 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,45-3,36 (m, 2H); 3,00-2,81 (m, 2H); 2,30-1,85 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).</p>	<p>172,00; 170,86; 155,01; 138,66; 128,78; 128,40; 126,76; 80,38; 61,46; 52,18; 51,99; 46,93; 29,22; 28,28; 27,72; 25,71; 24,02.</p>

**Tabela 4.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos calcogeno peptídeos **9a-f** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>9f</b></p>	7,33-7,23 (m, 5H), 4,73-4,70 (m, 1H); 4,52-4,45 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,85 (dd, $J^1 = 9,5$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (dd, $J^1 = 9,5$ Hz, $J^2 = 3,6$ Hz, 1H); 3,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); 2,17 (sl, 1H); 2,05-2,03 (m, 1H); 1,86-1,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).	172,17; 170,27; 154,89; 137,62; 128,28; 127,66; 127,49; 80,33; 73,23; 69,73; 60,46; 52,66; 52,15; 46,91; 29,72; 28,24; 23,95.

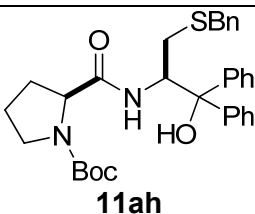
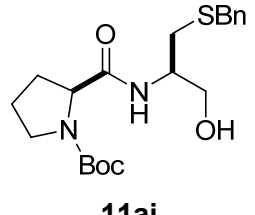
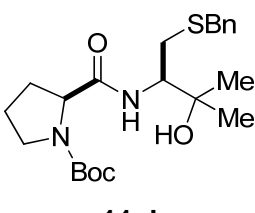
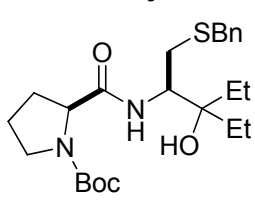
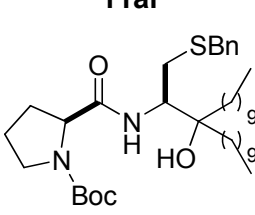
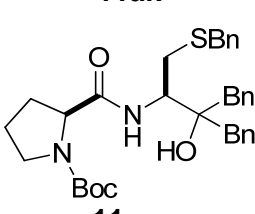
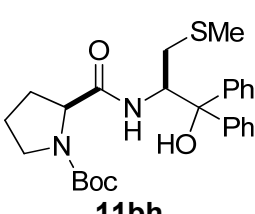
Os calcogenos peptídeos **9a-f** foram convenientemente reduzidos aos respectivos aminoálcoois correspondentes por reação com reagentes de Grignard em éter etílico ou borohidreto de sódio em etanol sob refluxo, levando aos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11** em bons rendimentos (**Esquema 39**).



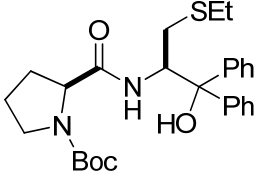
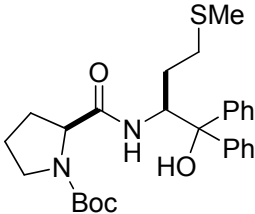
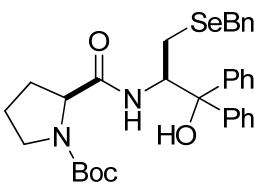
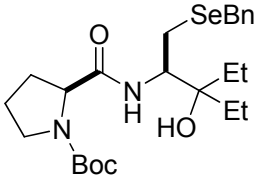
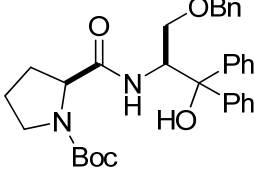
**Esquema 39.** Síntese dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**.

Em geral, todos os rendimentos para a obtenção dos compostos **11** foram bons e encontram-se listados na **Tabela 5**, juntamente com os dados de rotação óptica dos compostos obtidos.

**Tabela 5.** Dados de rendimento e rotação óptica dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**.

Reação	Éster	NaBH <sub>4</sub> ou R <sup>2</sup> MgBr	Composto	Rendimento (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
1	<b>9a</b>	<b>10h</b>	 <b>11ah</b>	88	-177,8 (c=1,1, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
2	<b>9a</b>	<b>10i</b>	 <b>11ai</b>	76	-100,4 (c=1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
3	<b>9a</b>	<b>10j</b>	 <b>11aj</b>	65	-169,5 (c=1,08, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
4	<b>9a</b>	<b>10l</b>	 <b>11al</b>	52	-149,1 (c=1,1, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
5	<b>9a</b>	<b>10k</b>	 <b>11ak</b>	45	-107,7 (c=0,8, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
6	<b>9a</b>	<b>10m</b>	 <b>11am</b>	70	-128,8 (c=0,9, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
7	<b>9b</b>	<b>10h</b>	 <b>11bh</b>	55	-123,9 (c=1,1, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

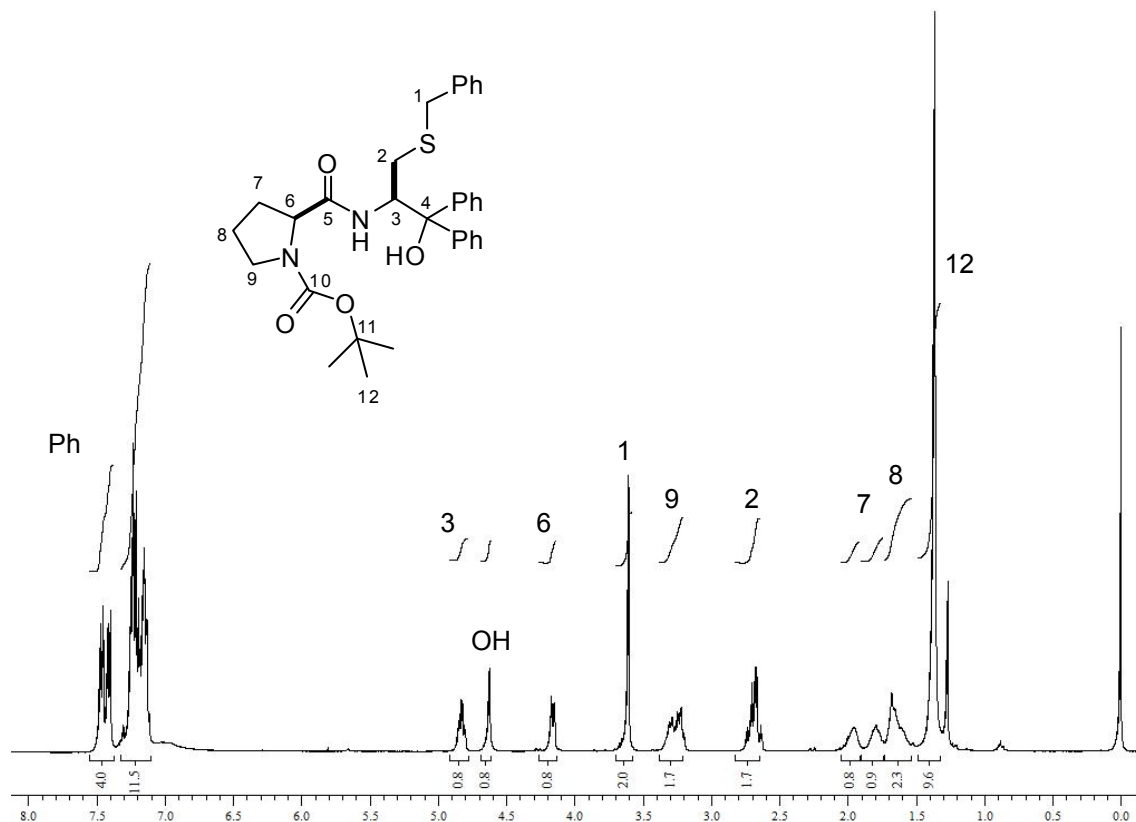
**Tabela 5.** Dados de rendimento e rotação óptica dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11** (continuação).

Reação	Éster	NaBH <sub>4</sub> ou R <sup>2</sup> MgBr	Composto	Rendimento (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
8	<b>9c</b>	<b>10h</b>	 <p><b>11ch</b></p>	60	-107,1 ( <i>c</i> =1,0, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
9	<b>9d</b>	<b>10h</b>	 <p><b>11dh</b></p>	65	-127,9 ( <i>c</i> =1,1, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
10	<b>9e</b>	<b>10h</b>	 <p><b>11eh</b></p>	60	-127,1 ( <i>c</i> =1,6, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
11	<b>9e</b>	<b>10l</b>	 <p><b>11el</b></p>	67	-144,8 ( <i>c</i> =0,6, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
12	<b>9f</b>	<b>10h</b>	 <p><b>11fh</b></p>	83	-144,5 ( <i>c</i> =0,66, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

Como exemplo, será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o calcogeneto derivado de peptídeo **11ah**.

Experimentos de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  e RMN COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  foram realizados.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 18**), observa-se, respectivamente, em 7,47-7,39 e 7,24-7,13 ppm multipletos referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos da molécula. As integrais relativas somadas para esses sinais correspondem a 15 hidrogênios. Na região compreendida entre 4,85-4,79 ppm encontra-se um multipletto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico C-3. Na região de 4,62 ppm encontra-se um singlete com integral relativa a 1 hidrogênio referente ao hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio. O hidrogênio referente ao outro centro quiral, o carbono C-6, encontra-se em uma faixa de deslocamento químico de 4,17-4,14 ppm, também na forma de um multipletto, com integral relativa de 1H. Em 3,60 ppm, pode-se observar um singlete integrado para 2 hidrogênios, esse sinal corresponde aos dois hidrogênios ligados ao carbono C-1, vizinho ao átomo de enxofre. Na região compreendida entre 3,32-3,19 ppm, verificou-se um multipletto integrado para 2 hidrogênios. Esse sinal corresponde aos dois hidrogênios ligados ao carbono C-9, vizinho ao átomo de nitrogênio.

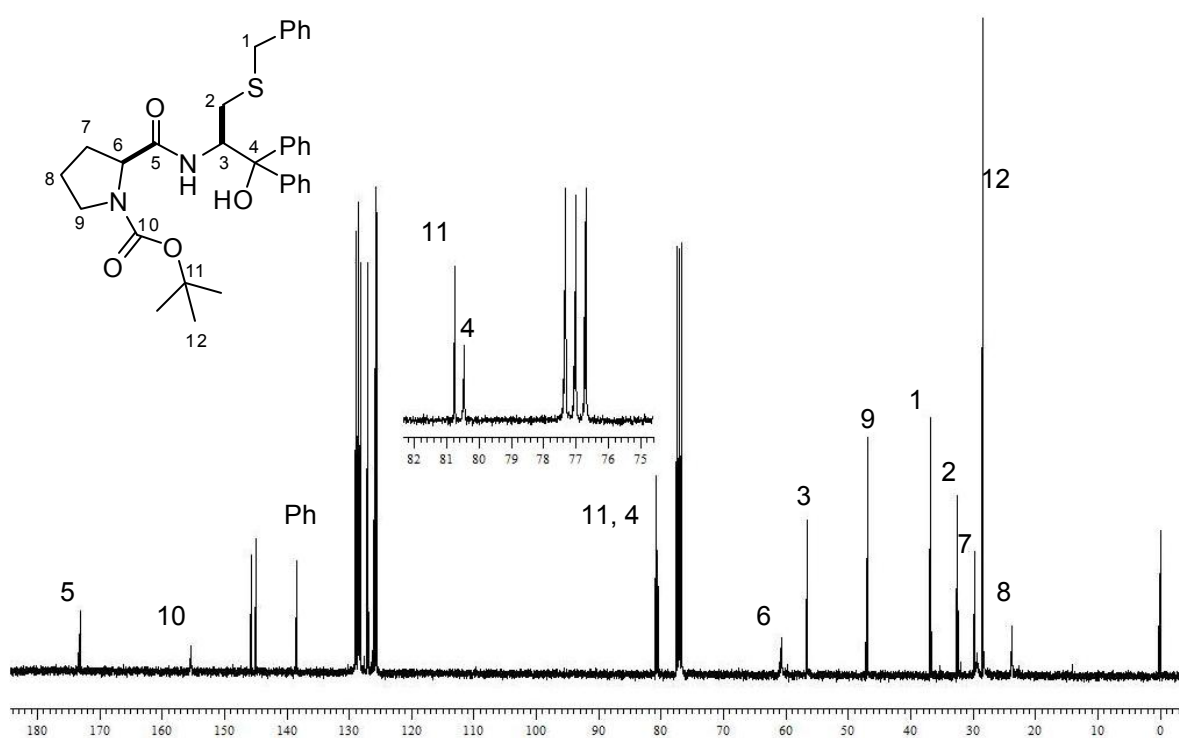


**Figura 18.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do calcogeneto derivado de peptídeo **11ah** em  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz a  $60^\circ\text{C}$ .

Ainda na **Figura 18**, na região compreendida entre 2,73-2,62 ppm, pode-se observar um multipletto integrado para 2 hidrogênios referente ao C-2, vizinho ao átomo de enxofre. Na região entre 2,00-1,95 ppm encontra-se um multipletto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono C-7. O outro hidrogênio ligado a C-7 encontra-se desdobrado na forma de um multipletto em um deslocamento químico de 1,80-1,73 ppm, com integral relativa de 1H. Esse desdobramento dos sinais se deve ao fato da vizinhança com o centro quiral do anel pirrolidínico que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não equivalentes. Pode-se ainda verificar no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , na faixa de 1,67-1,60 ppm, um multipletto com integração de 2H, referente aos sinal do hidrogênio ligado ao C-8. Em 1,36 ppm, identifica-se um singletto correspondente aos hidrogênios metílicos do C-12.

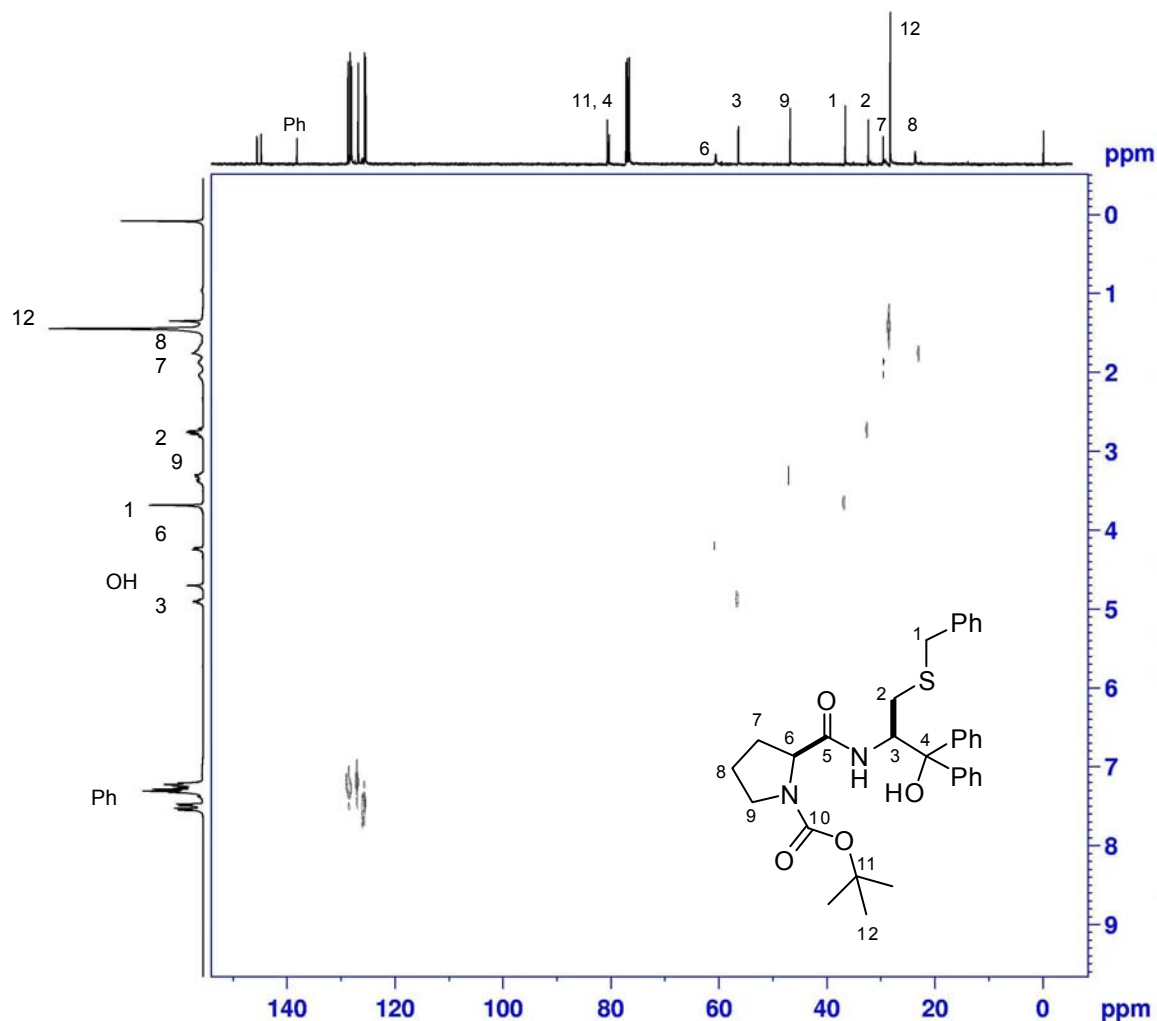
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 19**), por sua vez, observam-se os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 22 sinais, muitos desses sinais estão duplicados devido a não equivalência magnética dos mesmos. Em um deslocamento químico de 173,07 ppm encontra-se o carbono C-5 correspondente ao carbono carbonílico da amida. Em 155,30 ppm observa-se o carbono carbonílico referente ao grupo Boc (C-10). Na região compreendida entre 145,63 e 125,53 ppm, encontram-se os sinais referentes aos carbonos dos três anéis aromáticos da molécula. Os carbonos C-11 e C-4, por sua vez, encontram-se em um deslocamento de 80,72 e 80,44 ppm respectivamente, em campo baixo, condizente com suas proximidades ao átomo de oxigênio. Os dois carbonos relativos aos centros quirais da molécula, C-6 e C-3, encontram-se com um deslocamento químico de 60,64 e 56,49 ppm, respectivamente. Em 46,87 ppm observa-se um sinal correspondente ao carbono C-9, vizinho ao átomo de nitrogênio. Em 36,65 ppm, identifica-se um sinal que pode ser atribuído ao carbono C-1, proveniente do resíduo da cisteína. Os sinais referentes aos carbonos C-2 e C-7 vizinhos aos centros quirais, apresentam um deslocamento químico muito próximo, de 32,35 e 29,62 ppm, respectivamente. Por fim, o espectro ainda apresenta os sinais referentes às três metilas do grupo Boc (C-12; 28,32 ppm) e o sinal referente ao C-8 em 23,70 ppm.





**Figura 19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do calcogeneto derivado de peptídeo **11ah** em  $\text{CDCl}_3$ , 100MHz a  $60^\circ\text{C}$ .

No espectro de RMN-2D heteronuclear HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (**Figura 20**), foram analisados os acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Portanto, podem-se obter várias informações importantes para a atribuição dos sinais a partir desse espectro. A atribuição dos sinais em 80,72 e 80,44 ppm, como sendo dos carbonos C-11 e C-4, respectivamente, é confirmada por esse experimento, uma vez que os sinais no espectro de carbono não encontram correlação com nenhum hidrogênio, evidenciando serem carbonos quaternários. Por exemplo, a atribuição do sinal em 4,62 ppm como sendo do hidrogênio do OH é confirmada por esse experimento, em combinação com o experimento de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (ver discussão da **Figura 21**), já que os sinais no espectro de hidrogênio não encontram correlação com nenhum carbono, evidenciando que o mesmo encontra-se ligado a um heteroátomo. Verifica-se, ainda, a correlação entre os carbonos C-6 (60,64 ppm) e C-3 (56,49 ppm) com seus respectivos hidrogênios 4,17-4,14 ppm e 4,85-4,79 ppm.

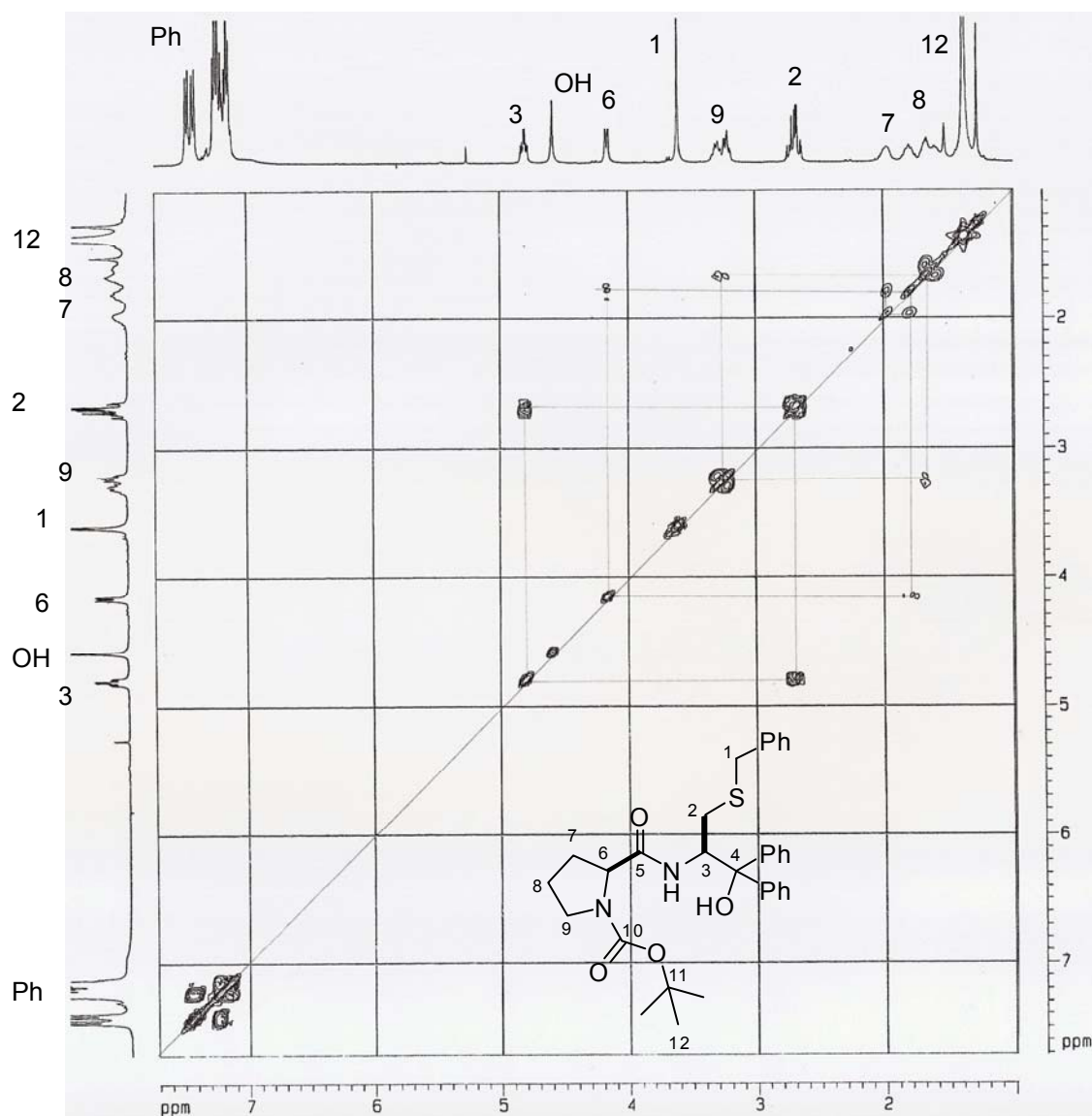


**Figura 20.** Espectro de RMN-2D HETCOR do calcogeneto derivado de peptídeo **11ah** em  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz a  $60^\circ\text{C}$ .

Pode-se ainda observar no espectro da **Figura 20**, a correlação entre os C-9 (46,87 ppm) e C-1 (36,65 ppm), com os sinais de RMN  $^1\text{H}$  em 3,32-3,19 ppm e 3,60 ppm, respectivamente. Observa-se ainda que o C-7 (29,62 ppm) apresenta correlação ortogonal com seus hidrogênios diastereotópicos no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , com deslocamento químico de 2,00-1,95 ppm e 1,80-1,73 ppm respectivamente. Isso vem mostrar que esses hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais desses hidrogênios diastereotópicos. Verifica-se, ademais, a correlação entre os carbonos C-12 (28,23 ppm) e C-8 (23,70 ppm) com os seus respectivos hidrogênios 1,36 ppm e 1,67-1,60 ppm.

Todas essas informações, apresentadas no espectro de RMN-2D HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  confirmam as atribuições mencionadas anteriormente com base nos espectros de uma dimensão.

No experimento de RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (**Figura 21**), por sua vez, são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações entre eles. No espectro resultante, observa-se a formação de uma diagonal, que representa o espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares simétricos, que representam os sistemas de acoplamentos dos hidrogênios.



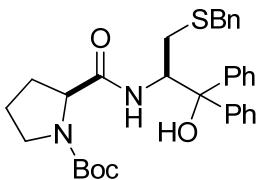
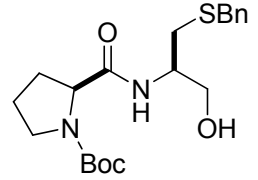
**Figura 21.** Espectro de RMN-2D COSY do calcogeneto derivado de peptídeo **11ah** em  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz a 60 °C.

Analisando-se o espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (**Figura 21**) podem ser observadas, dentre outras, correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos em 4,85-4,79 (C-3) e 2,73-2,62 ppm (C-2), mostrando que os mesmos estão acoplados entre si. Outro sistema de acoplamento que pode ser observado é o

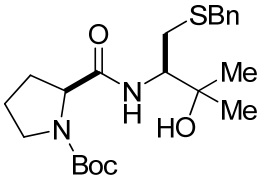
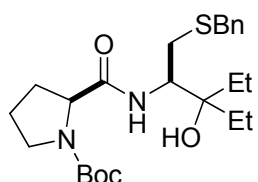
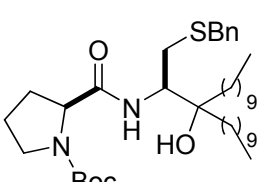
que envolve a correlação entre os sinais dos hidrogênios com deslocamentos em 4,17-4,14 ppm (C-6) e 2,00-1,95 e 1,80-1,73 ppm (C-7). Esse último sinal ainda apresenta uma correlação entre si, confirmando a sua não equivalência magnética. Pode se observar ainda as correlações entre os hidrogênios em C-9 e C-8, provenientes do anel pirrolidínico e os acoplamentos entre os hidrogênios aromáticos.

Todos os demais *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11** preparados tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, cujos dados se encontram listados na **Tabela 6**.

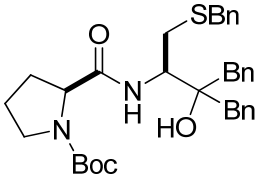
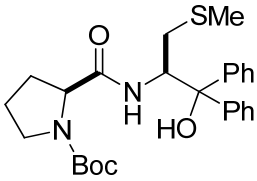
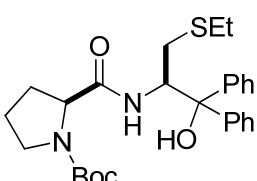
**Tabela 6.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>11ah</b></p>	7,47-7,39 (m, 4 H); 7,24-7,13 (m, 11 H); 4,85-4,79 (m, 1 H); 4,85-4,79 (m, 1H); 4.62 (s, 1H); 4,17-4,14 (m, 1H); 3,60 (s, 2 H); 3,32-3,19 (m, 2 H); 2,73-2,62 (m, 2H); 2,00-1,95 (m, 1H); 1,80-1,73 (m, 1H); 1,67-1,60 (m, 2H); 1,36 (s, 9H).	173,07; 155,30; 145,63; 144,83; 138,26; 128,83; 128,42; 128,37; 128,15; 126,88; 125,74; 125,53; 80,73; 80,44; 60,64; 56,49; 46,87; 36,65; 32,33; 29,62; 28,32; 23,70.
 <p><b>11ai</b></p>	7,31-7,20 (m, 5H); 4,24-4,21 (m, 1 H); 4,07-4,00 (m, 1H); 3,72 (s, 2 H ); 3,67 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H); 3,41 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H); 2,68-2,56 (m, 3H); 2,18 (sl, 1H); 2,07-2,03 (m, 1H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).	172,70; 155,29; 138,08; 128,88; 128,49; 127,06; 80,60; 63,80; 60,92; 50,72; 47,11; 36,58; 32,66; 29,58; 28,39; 24,16.

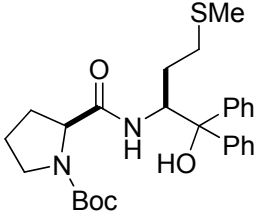
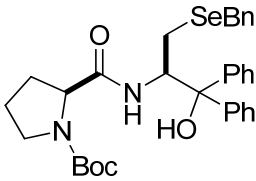
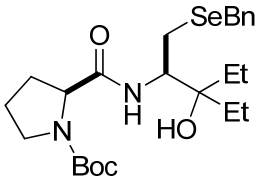
**Tabela 6.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos 11. (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>11aj</b></p>	<p>7,30-7,18 (m, 5H); 4,33-4,30 (m, 1H); 3,97-3,91 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,44-3,41 (m, 2H); 2,79 (dd, <math>J^1 = 13,6</math> Hz, <math>J^2 = 3,7</math> Hz, 1H); 2,50-2,44 (m, 1H); 2,39 (s, 1H); 2,09-1,81 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,17 (s, 3H); 1,14 (s, 3H).</p>	<p>172,82; 155,37; 138,01; 128,93; 128,43; 126,99; 80,54; 72,76; 61,00; 56,09; 47,16; 36,29; 32,12; 29,61; 28,39; 27,49; 26,61; 24,06.</p>
 <p><b>11al</b></p>	<p>7,31-7,18 (m, 5H); 4,32-4,30 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H); 3,71 (s, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H); 2,77 (dd, <math>J^1 = 13,4</math> Hz, <math>J^2 = 3,7</math> Hz, 1H); 2,54-2,48 (m, 1H); 2,27 (sl, 1H); 2,02-1,76 (m, 4H); 1,52-1,39 (m, 12H); 0,80 (q, <math>J = 8,0</math> Hz, 6H).</p>	<p>172,51; 155,30; 138,10; 128,94; 128,42; 126,97; 80,43; 76,83; 61,07; 52,68; 47,14; 36,44; 31,99; 29,83; 28,37; 27,95; 27,66; 24,03; 7,57; 7,45.</p>
 <p><b>11ak</b></p>	<p>7,30-7,17 (m, 5H); 4,32-4,30 (m, 1H); 4,03-3,98 (m, 1H); 3,69 (s, 2H); 3,42-3,40 (m, 2H); 2,74 (dd, <math>J^1 = 13,4</math> Hz, <math>J^2 = 3,7</math> Hz, 1H); 2,51-2,45 (m, 1H); 2,29 (sl, 1H); 2,05-1,79 (m, 4H); 1,45 (s, 13H); 1,24 (s, 32H); 0,88-0,85 (m, 6H).</p>	<p>172,56; 155,35; 138,16; 128,98; 128,47; 127,02; 80,41; 76,64; 60,99; 53,42; 47,15; 36,43; 36,25; 35,94; 31,90; 32,02; 30,15; 30,19; 29,58; 29,44; 29,29; 28,47; 23,44; 23,33; 22,61; 13,94.</p>

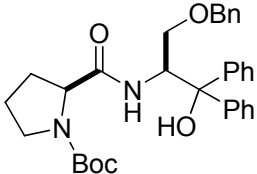
**Tabela 6.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos 11. (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>11am</b></p>	<p>7,26-7,14 (m, 15H); 4,32-4,31 (m, 1H); 4,18-4,12 (m, 1H); 3,60-3,52 (m, 2H); 3,40-3,38 (m, 2H); 2,88-2,65 (m, 6H); 2,47 (sl, 1H); 2,38-2,29 (m, 2H); 2,00-1,80 (m, 3H); 1,46 (s, 9H).</p>	<p>173,11; 155,59; 138,05; 136,79; 136,43; 130,98; 130,83; 128,93; 128,36; 128,24; 126,96; 126,71; 126,64; 80,61; 76,54; 61,01; 54,27; 47,21; 42,71; 36,07; 32,54; 29,39; 28,51; 24,20.</p>
 <p><b>11bh</b></p>	<p>7,51-7,49 (m, 4H); 7,29-7,22 (m, 4H); 7,18-7,12 (m, 2H); 4,90-4,85 (m, 1H); 4,75 (s, 1H); 4,16-4,13 (m, 1H); 3,33-3,19 (m, 2H); 2,78-2,68 (m, 2H); 1,99 (m, 4H); 1,84-1,52 (m, 3H); 1,37 (s, 9H).</p>	<p>173,10; 155,27; 145,60; 144,98; 128,42; 128,20; 127,00; 126,90; 125,79; 125,52; 80,84; 80,46; 60,66; 56,75; 46,90; 35,18; 29,13; 28,32; 23,71; 16,10.</p>
 <p><b>11ch</b></p>	<p>7,50 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz 4H); 7,29-7,22 (m, 4H); 7,18-7,11 (m, 2H); 4,88-4,84 (m, 2H); 4,16-4,13 (m, 1H); 3,30-3,20 (m, 2H); 2,81-2,71 (m, 2H); 2,46-2,37 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,84-1,73 (m, 1H); 1,70-1,58 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,08 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).</p>	<p>173,07; 155,23; 145,60; 145,04; 128,39; 128,17; 126,97; 126,86; 125,72; 125,50; 80,88; 80,44; 60,62; 56,98; 46,88; 32,29; 29,25; 28,31; 26,46; 23,66; 14,42.</p>

**Tabela 6.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos 11. (continuação).

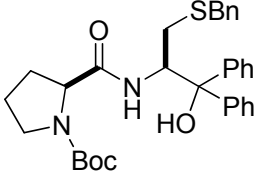
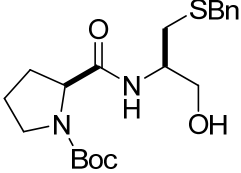
Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)
 <p><b>11dh</b></p>	7,57-7,51 (m, 4H); 7,29-7,11 (m, 6H); 4,91-4,82 (m, 2H); 4,06-4,04 (m, 1H); 3,28-3,16 (m, 2H); 2,60-2,44 (m, 2H); 2,13-2,04 (m, 1H); 1,89 (s, 3H); 1,79-1,59 (m, 4H); 1,42 (s, 9H).	173,40; 155,22; 146,33; 145,07; 128,30; 128,07; 126,85; 126,65; 125,74; 125,64; 80,70; 80,51; 60,67; 57,04; 46,97; 31,26; 29,27; 28,41; 27,85; 23,72; 14,94.
 <p><b>11eh</b></p>	7,47-7,42 (m, 4H); 7,27-7,10 (m, 11H); 4,86-4,81 (m, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,15 (dd, $J^1 = 8,3$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,32-3,25 (m, 1H); 3,22-3,17 (m, 1H); 2,82-2,69 (m, 2H); 2,01-1,94 (m, 1H); 1,83-1,53 (m, 3H); 1,37 (s, 9H).	172,98; 155,30; 145,70; 144,91; 139,25; 128,84; 128,46; 128,43; 128,18; 126,97; 126,92; 126,65; 125,80; 125,67; 80,96; 80,49; 60,66; 57,35; 46,93; 28,49; 28,39; 27,85; 25,06; 23,78.
 <p><b>11el</b></p>	7,30-7,17 (m, 5H); 4,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,07 (sl, 1H); 3,80-3,73 (m, 2H); 3,43-3,36 (m, 2H); 2,77 (dd, $J^1 = 12,5$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 2,62 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H); 2,26 (sl, 1H); 2,09-2,04 (m, 1H); 1,98-1,83 (m, 2H); 1,52-1,45 (m, 13H), 0,80 (q, $J = 7,3$ Hz, 6H).	172,37; 155,35; 139,08; 128,94; 128,44; 126,70; 80,50; 77,09; 61,04; 53,15; 47,18; 29,62; 28,39; 28,00; 27,63; 27,56; 24,84; 24,06; 7,62; 7,52.

**Tabela 6.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**. (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$		
	(ppm) <i>J</i> (Hz)	(ppm) <i>J</i> (Hz)		
 <b>11fh</b>	7,49-7,46 (m, 4 H); 7,27-7,10 (m, 11 H); 5,07 (m, 1 H); 4,94 (s, 1H); 4,34-4,22 (m, 2H); 4,09-4,06 (m, 1H); 3,70-3,56 (m, 2 H); 3,37-3,34 (m, 2H); 1,78-1,68 (m, 4H); 1,30 (s, 9H).	172,17;	154,60;	145,59;
		144,50;	136,89;	128,43;
		128,32;	128,05;	127,94;
		127,68;	126,77;	126,68;
		125,31;	124,96;	80,82;
		73,97;	71,40;	60,47;
				53,77;
				46,73;
				29,86;
				28,20;
				23,76.

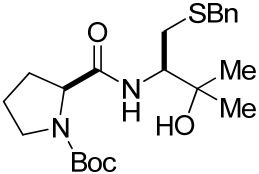
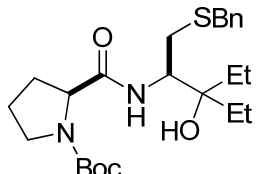
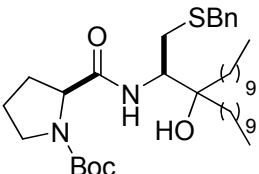
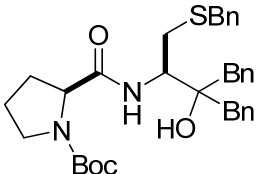
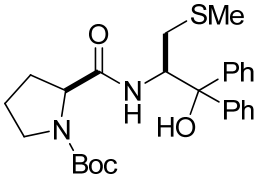
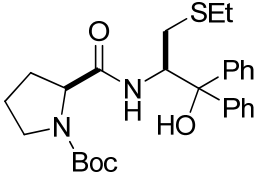
Todos os *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11** obtidos são compostos estáveis e podem ser manuseados com facilidade e armazenados sob refrigeração por longos períodos. Adicionalmente, foram realizados experimentos de espectrometria de massas de alta resolução (**Tabela 7**), que apresentam total concordância com as estruturas propostas com base nos dados de ressonância magnética nuclear.

**Tabela 7.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**.

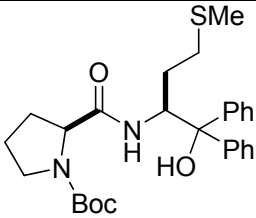
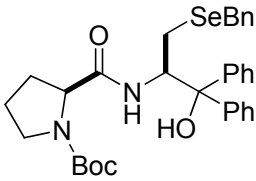
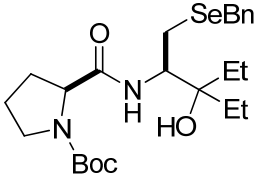
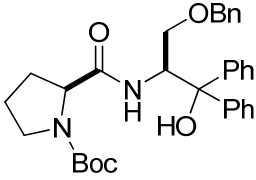
Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <b>11ah</b>	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$	569,2450	569,2443
 <b>11ai</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$	417,1824	417,1815



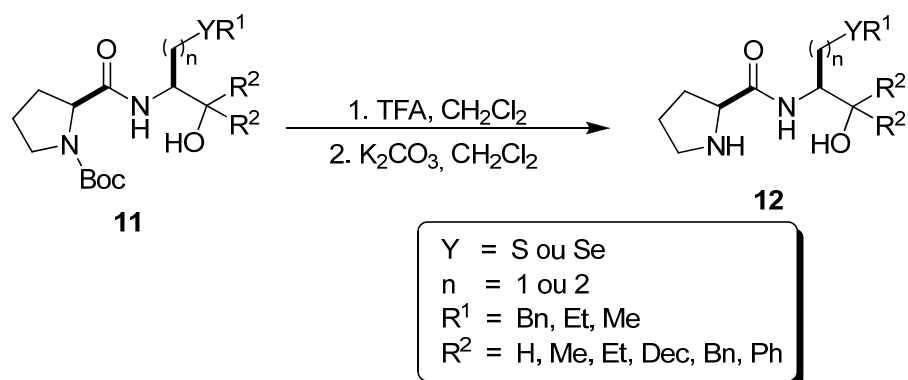
**Tabela 7.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**. (continuação).

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p><b>11aj</b></p>	$C_{22}H_{34}N_2O_4S + Na^+$	445,2137	445,2131
 <p><b>11al</b></p>	$C_{24}H_{38}N_2O_4S + Na^+$	473,2450	473,2444
 <p><b>11ak</b></p>	$C_{40}H_{70}N_2O_4S + Na^+$	697,4954	697,4958
 <p><b>11am</b></p>	$C_{34}H_{42}N_2O_4S + Na^+$	597,2763	597,2757
 <p><b>11bh</b></p>	$C_{26}H_{34}N_2O_4S + Na^+$	493,2137	493,2131
 <p><b>11ch</b></p>	$C_{27}H_{36}N_2O_4S + Na^+$	507,2293	507,2291

**Tabela 7.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos **11**. (continuação).

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p><b>11dh</b></p>	$C_{27}H_{36}N_2O_4S + Na^+$	507,2293	507,2287
 <p><b>11eh</b></p>	$C_{32}H_{38}N_2O_4Se + H^+$	595,2075	595,2050
 <p><b>11el</b></p>	$C_{24}H_{38}N_2O_4Se + Na^+$	521,1894	521,1897
 <p><b>11fh</b></p>	$C_{32}H_{38}N_2O_5 + Na^+$	553,2678	553,2572

A última etapa na síntese dos catalisadores envolveu a reação de desproteção do grupo amino. A desproteção foi convenientemente obtida com o procedimento usual, envolvendo ácido trifluoracético em diclorometano. Na sequência, o produto foi tratado com carbonato de potássio anidro em diclorometano para neutralização do ácido trifluoracético (**Esquema 40**). O grupo Boc do derivado **11fh** não foi removido, pois estudos preliminares até então já haviam identificado o análogo **11eh** derivado do seleno aminoéster como ligante mais efetivo na reação enantiosseletiva de adição de grupamentos arilas a aldeídos via ácido borônicos.



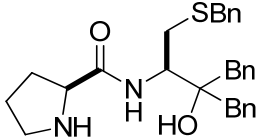
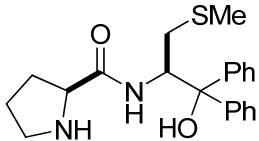
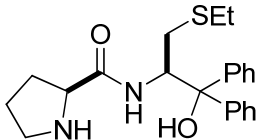
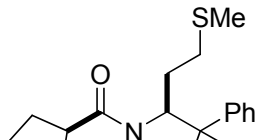
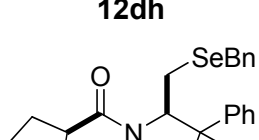
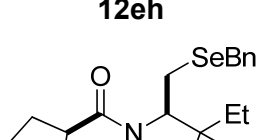
**Esquema 40.** Reação de desproteção do grupo amino com ácido trifluoracético.

Os rendimentos e dados de rotação óptica dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** encontram-se listados na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Dados de rendimento e rotação óptica dos calcogenetos derivados de peptídeos **12**.

Reação	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
1	<p style="text-align: center;"><b>12ah</b></p>	97	-92,3 ( $c=1,4, CH_2Cl_2$ )
2	<p style="text-align: center;"><b>12ai</b></p>	60	-64,5 ( $c=2,4, CH_2Cl_2$ )
3	<p style="text-align: center;"><b>12aj</b></p>	65	-153,7 ( $c=1,1, CH_2Cl_2$ )
4	<p style="text-align: center;"><b>12al</b></p>	54	-113,1 ( $c=1,1, CH_2Cl_2$ )
5	<p style="text-align: center;"><b>12ak</b></p>	55	-81,4 ( $c=2,3, CH_2Cl_2$ )

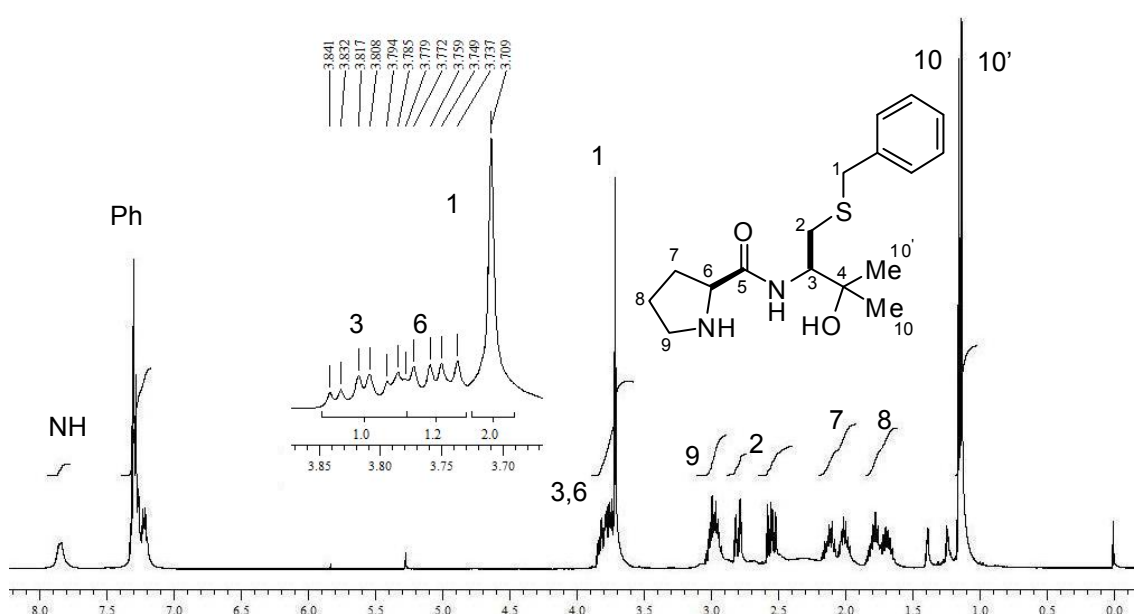
**Tabela 8.** Dados de rendimento e rotação óptica dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** (continuação).

Reação	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
6	 <p><b>12am</b></p>	50	-82,0 ( $c=1,28$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
7	 <p><b>12bh</b></p>	84	-75,0 ( $c=1,98$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
8	 <p><b>12ch</b></p>	73	-93,4 ( $c=1,3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
9	 <p><b>12dh</b></p>	78	-145,6 ( $c=1,3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
10	 <p><b>12eh</b></p>	85	-94,6 ( $c=1,1$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )
11	 <p><b>12el</b></p>	90	-91,6 ( $c=0,6$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Como exemplo, será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para o calcogeneto derivado de peptídeo **12aj**. Experimentos de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN HETCOR  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  e RMN COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  foram realizados.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 22**), observa-se, respectivamente, em 7,85-7,83, um multipeto que é atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da

ligação amida. Na região compreendida entre 7,31-4,19 ppm, observa-se um multipletto com integral relativa para 5 hidrogênios aromáticos do composto. Em 3,84-3,70 ppm, encontra-se um sinal complexo, com integral relativa a 4 hidrogênios, referente aos dois hidrogênios ligados aos carbonos assimétricos C-3 e C-6. Ainda nesse mesmo sinal, encontram-se outros dois hidrogênios ligados ao C-1, vizinhos ao átomo de enxofre. Na região compreendida entre 3,03-3,92 ppm, pode-se observar um multipletto integrado para 2 hidrogênios. Esse sinal corresponde aos dois hidrogênios ligados ao carbono C-9, vizinho ao átomo de nitrogênio.

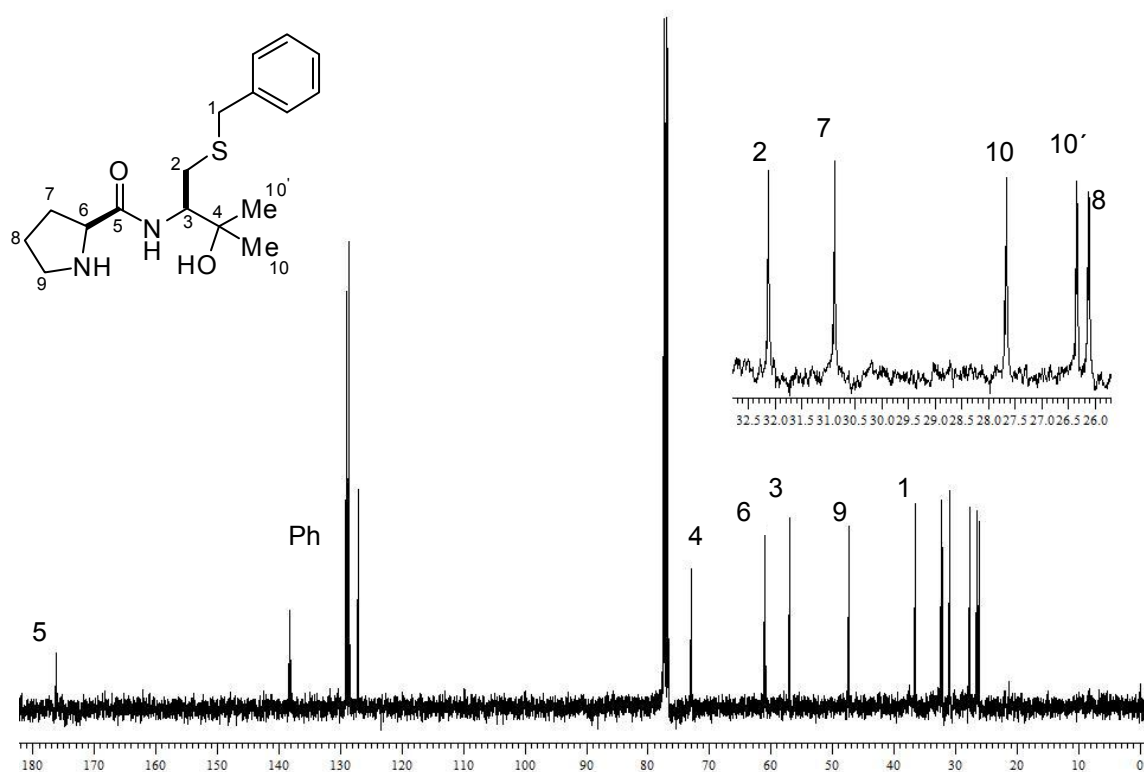


**Figura 22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do calcogeneto derivado de peptídeo **12aj** em  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz a  $60^\circ\text{C}$ .

Ainda na **Figura 22**, na região compreendida entre 2,79 ppm encontra-se um duplo-dublete, com integral relativa a 1 hidrogênio ( $J^1 = 13,6 \text{ Hz}$ ,  $J^2 = 3,5 \text{ Hz}$ ), referente a um dos hidrogênios ligados ao C-2, já o outro hidrogênio ligado a C-2 encontra-se na forma de um multipletto, em 2,57-2,51 ppm. Na região entre 2,16-2,07 ppm, encontra-se um multipletto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente a um dos hidrogênios ligados ao carbono C-7. O outro hidrogênio ligado a C-7 encontra-se desdobrado na forma de um multipletto em um deslocamento químico de 2,04-1,96 ppm, com integral relativa de 1H. Esse desdobramento dos sinais se deve ao fato da vizinhança com o carbono assimétrico do anel pirrolidínico, que confere aos mesmos a característica de serem diastereotópicos, portanto, magneticamente não

equivalentes. Pode-se ainda observar, no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , na região de 1,83-1,62 ppm, um multipletto com integração de 2H, referente ao sinal dos hidrogênios ligados ao C-8. Ainda nessa região, 1,15 e 1,13 ppm podem ser observados dois singletos correspondentes aos hidrogênios metílicos do C-10 e C-10' respectivamente.

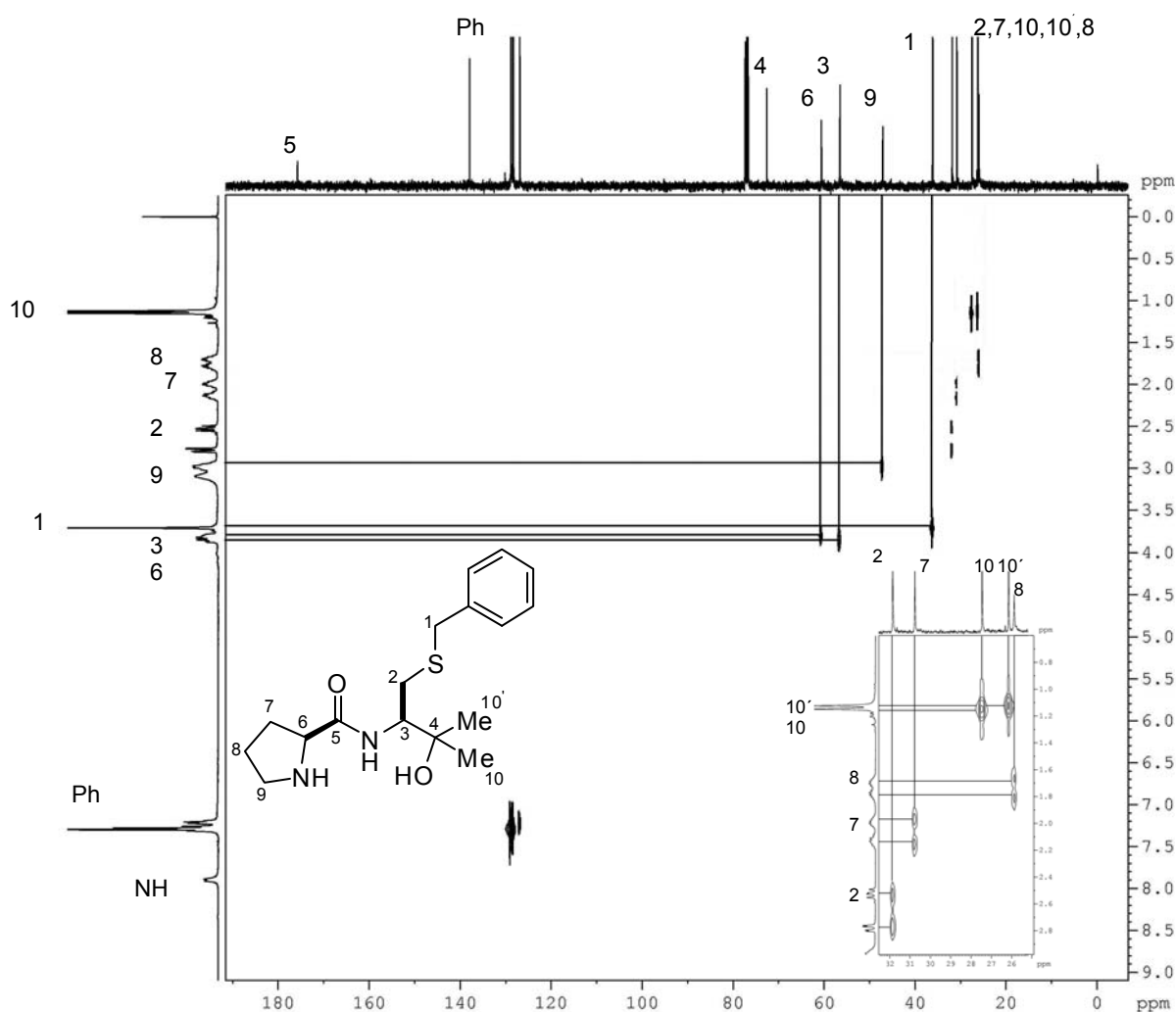
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 23**), por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, muitos desses sinais estão duplicados devido a não equivalência magnética dos mesmos. Em um deslocamento químico de 176,14 ppm, encontra-se o carbono C-5 correspondente ao carbono carbonílico da amida. Na região compreendida entre 138,07 e 127,04 ppm, encontra-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático da molécula. O carbono C-4, por sua vez, encontram-se em um deslocamento de 72,87 ppm respectivamente, em campo baixo, coerente com o efeito provocado pela sua proximidade ao átomo de oxigênio. Os dois carbonos relativos aos centros quirais da molécula, C-6 e C-3, encontram-se com um deslocamento químico de 60,83 e 56,87 ppm, respectivamente.



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do calcogeneto derivado de peptídeo **12aj** em  $\text{CDCl}_3$ , 100MHz a  $60^\circ\text{C}$ .

Ainda analisando o espectro da **Figura 23**, em 47,30 ppm, observa-se um sinal correspondente ao carbono C-9, vizinho ao átomo de nitrogênio. Em 36,42 ppm observa-se um sinal que pode ser atribuído ao carbono C-1, proveniente do CH<sub>2</sub> benzílico. Os sinais referentes aos carbonos C-2 e C-7 vizinhos aos centros quirais, apresentam um deslocamento químico muito próximo, de 32,10 e 30,87 ppm, respectivamente. Por fim, o espectro ainda apresenta os sinais referentes às duas metilas C-10 (27,65 ppm) e C-10' (26,33 ppm) e o sinal referente ao C-8 em 26,10 ppm.

Analisando-se o espectro de RMN-2D heteronuclear HETCOR (**Figura 24**), referente ao composto **12ai**, pode-se obter informações importantes para a atribuição dos sinais a partir desse espectro. A atribuição dos sinais em 176,14 e 72,87 ppm como sendo dos carbonos C-5 e C-4, respectivamente, é confirmada por esse experimento, uma vez que os sinais no espectro de carbono não encontram correlação com nenhum hidrogênio, evidenciando serem carbonos quaternários. Por exemplo, a atribuição do sinal em 7,85-7,83 ppm como sendo do hidrogênio do NH é confirmada por esse experimento, em combinação com o experimento de RMN-2D COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (ver discussão da **Figura 25**), uma vez que os sinais no espectro de hidrogênio não encontram correlação com nenhum carbono, evidenciando que o mesmo encontra-se ligado a um heteroátomo. Verifica-se, ainda, a correlação entre os carbonos dos centros quirais C-6 (60,83 ppm) e C-3 (56,87 ppm), com seus respectivos hidrogênios 3,77-3,73 e 3,84-3,77 ppm. Evidencia-se, também, a correlação entre os C-9 (47,30 ppm) e C-1 (36,42 ppm), com os sinais de RMN <sup>1</sup>H em 3,03-2,92 ppm e 3,70 ppm, respectivamente. Podem-se observar, também, no espectro da **Figura 24**, os sinais que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos da molécula. Verifica-se que o C-2 (32,10 ppm) apresenta correlação ortogonal com seus hidrogênios diastereotópicos no espectro de RMN <sup>1</sup>H, com deslocamento químico de 2,79 ppm e 2,57-2,51 ppm, assim como os C-7 (30,87 ppm) e C-8 (26,11 ppm) também apresentam correlação ortogonal com seus hidrogênios diastereotópicos (2,16-2,07 ppm e 2,04-1,96 ppm) e (1,83-1,73 ppm e 1,71-1,63 ppm), respectivamente. Isso evidencia que esses hidrogênios pertencem ao mesmo átomo de carbono, confirmando o desdobramento dos sinais desses hidrogênios diastereotópicos. Verifica-se, ainda, a correlação entre os carbonos C-10 (26,33 ppm) e C-10' (26,10 ppm) com seus respectivos hidrogênios 1,15 e 1,13 ppm.



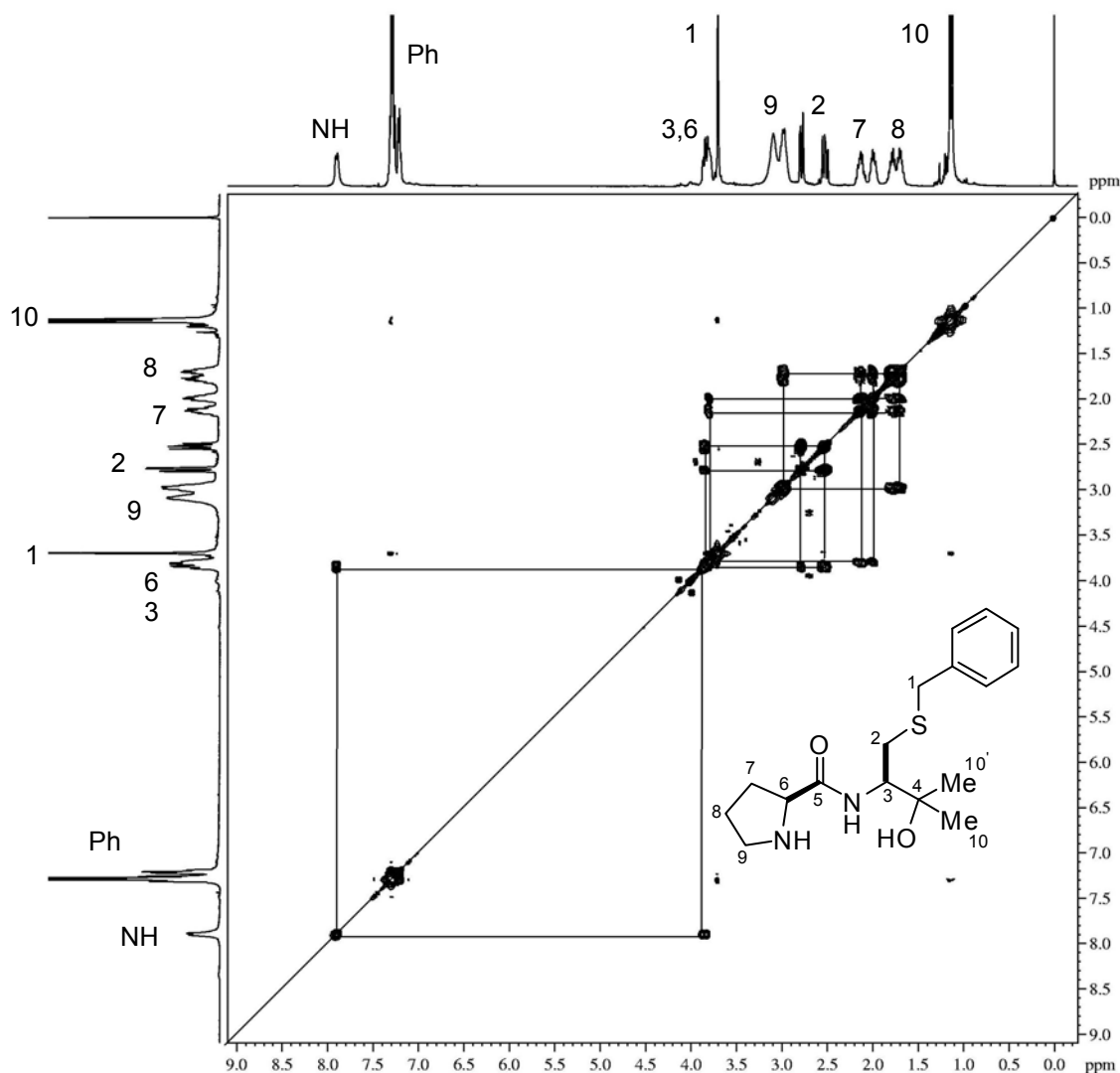
**Figura 24.** Espectro de RMN-2D HETCOR do calcogeneto derivado de peptídeo **12aj** em  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz a 60 °C.

Todas essas observações, apresentadas no espectro de RMN-2D HETCOR reforçam as atribuições mencionadas anteriormente com base nos espectros de uma dimensão.

No experimento de RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (**Figura 25**), por sua vez, são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações entre eles. Na análise do espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , podem ser observadas, dentre outras, as correlações entre os hidrogênios com deslocamentos químicos de 7,85-7,83 ppm (CONH) e 3,84-3,77 ppm (C-3). O sinal em campo mais alto (C-3) ainda apresenta correlação diferenciada com os sinais dos hidrogênios em 2,79 ppm (C-2) e 2,57-2,51 ppm (C-2). Esses hidrogênios, por sua vez, ainda apresentam uma correlação entre si, confirmando a sua não equivalência magnética. Outro sistema de acoplamento que pode ser observado é o que envolve a correlação entre os



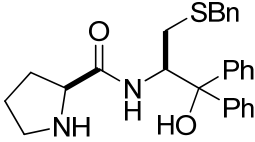
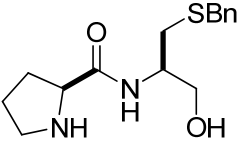
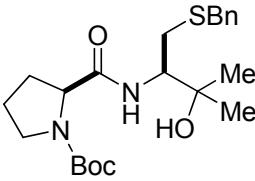
hidrogênios com deslocamentos químicos de (2,16-2,07 ppm e 2,04-1,96 ppm) C-7. Isso mostra que esses hidrogênios ligados ao carbono C-7, são realmente magneticamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio do estereocentro C-6 (3,77-3,73 ppm) e com os hidrogênios com deslocamento químico 1,83-1,62 ppm (C-8). O sinal em campo mais alto ainda apresenta correlação com o sinal dos hidrogênios em 3,03-3,92 ppm (C-9).



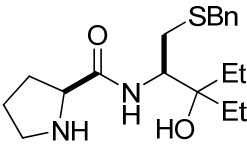
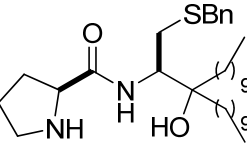
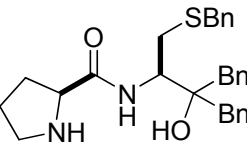
**Figura 25.** Espectro de RMN-2D COSY do calcogeneto derivado de peptídeo **12aj** em CDCl<sub>3</sub>, 400MHz a 60 °C.

Todos os demais calcogenetos derivados de peptídeos **12** tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, cujos dados encontram-se listados na **Tabela 9**.

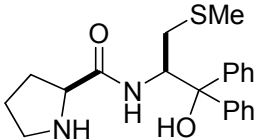
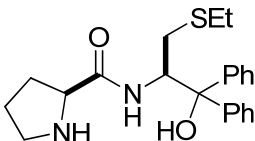
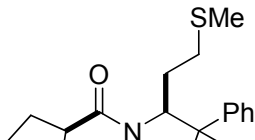
**Tabela 9.** Dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C dos calcogenetos derivados de peptídeos **12**.

Composto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ), 400 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ), 100 MHz δ (ppm) J (Hz)
 <p><b>12ah</b></p>	<p>8,20 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1 H); 7,47 (m, 4 H); 7,17 (m, 11 H); 5,97 (sl, 1 H); 4,59 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1 H); 3,58 (s, 2 H); 3,47 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 2,78 (m, 1 H); 2,62 (m, 2 H); 1,85 (m, 1 H); 1,44 (m, 2 H); 1,27 (m, 1 H).</p>	<p>175,08; 146,17; 144,74; 138,34; 128,77; 128,42; 128,29; 127,93; 126,88; 126,78; 126,61; 125,70; 125,56; 80,62; 60,46; 57,86; 46,99; 36,71; 31,93; 30,43; 25,47.</p>
 <p><b>12ai</b></p>	<p>7,90 (sl, 1H); 7,31-7,19 (m, 5H); 3,98-3,97 (m, 1H); 3,78-3,66 (m, 5H); 2,96 (sl, 4H); 2,69-2,57 (m, 2H); 2,17-2,09 (m, 1H); 1,99-1,92 (m, 1H); 1,73-1,72 (m, 2H).</p>	<p>175,31; 138,12; 128,90; 128,51; 127,08; 64,31; 60,74; 50,99; 47,18; 36,67; 32,81; 30,75; 25,96.</p>
 <p><b>12aj</b></p>	<p>7,85-7,83 (m, 1H); 7,31-4,19 (m, 5H); 3,84-3,70 (m, 4H); 3,03-2,92 (m, 2H); 2,79 (dd, <i>J</i><sup>1</sup> = 13,6 Hz, <i>J</i><sup>2</sup> = 3,5 Hz, 1H); 2,57-2,51 (m, 1H); 2,16-2,07 (m, 1H); 2,04-1,96 (m, 1H); 1,83-1,62 (m, 2H); 1,15 (s, 3H); 1,13 (s, 3H).</p>	<p>176,14; 138,07; 128,95; 128,47; 127,04; 72,87; 60,83; 56,87; 47,30; 36,42; 32,10; 30,87; 27,65; 26,33; 26,10.</p>

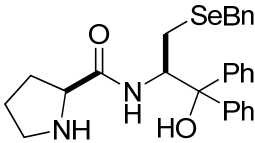
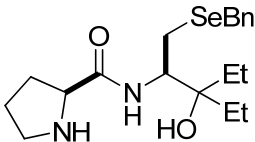
**Tabela 9.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>12al</b></p>	<p>7,84 (d, <math>J = 7,4</math> Hz, 1H); 7,32-7,18 (m, 5H); 3,95-3,89 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 3H); 3,03-2,91 (m, 2H); 2,78 (dd, <math>J^1 = 13,4</math> Hz, <math>J^2 = 3,7</math> Hz, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,47 (sl, 1H); 2,16-1,96 (m, 2H); 1,83-1,64 (m, 2H); 1,53-1,30 (m, 4H); 0,81 (t, <math>J = 7,4</math> Hz 6H).</p>	<p>175,71; 138,19; 128,93; 128,44; 126,99; 76,74; 60,87; 53,61; 47,28; 36,60; 31,96; 30,85; 28,33; 27,88; 26,08; 7,67; 7,55.</p>
 <p><b>12ak</b></p>	<p>7,82 (d, <math>J = 9,45</math> Hz, 1H); 7,31-7,18 (m, 5H); 3,90-3,84 (m, 1H); 3,76-3,70 (m, 3H); 3,03-3,92 (m, 2H); 2,77 (dd, <math>J^1 = 13,4</math> Hz, <math>J^2 = 3,5</math> Hz, 1H); 2,63-2,57 (m, 1H); 2,16-1,96 (m, 2H); 1,83-1,63 (m, 2H); 1,41-1,26 (m, 36 H); 0,89-0,86 (m, 6H).</p>	<p>175,76; 138,23; 128,97; 128,49; 127,04; 76,59; 60,90; 54,35; 47,34; 36,69; 36,60; 36,22; 31,91; 30,90; 30,27; 29,60; 29,55; 29,49; 29,30; 26,13; 23,52; 23,34; 22,62; 13,95.</p>
 <p><b>12am</b></p>	<p>7,73; (d, <math>J = 8,8</math> Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 15H); 4,00-3,94 (m, 1H); 3,65-3,52 (m, 3H); 2,94-2,59 (m, 7H); 2,54-2,42 (m, 2H); 2,10-2,01 (m, 1H); 1,93-1,85 (m, 1H); 1,74-1,57 (m, 2H).</p>	<p>176,08; 137,89; 136,97; 136,83; 130,79; 130,60; 128,82; 128,40; 128,15; 128,08; 126,97; 126,43; 126,35; 60,33; 54,81; 47,01; 43,82; 42,62; 35,95; 32,01; 30,47; 25,87.</p>

**Tabela 9.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>12bh</b></p>	<p>8,17 (d, <math>J = 6,5</math> Hz, 1 H); 7,56-7,10 (m, 10H); 4,74-4,68 (m, 1H); 3,56-3,53 (m, 1H); 2,98-2,82 (m, 2H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,94-1,82 (m, 1H); 1,67-1,44 (m, 2H); 1,40-1,31 (m, 1H).</p>	<p>175,69; 146,14; 144,94; 129,81; 128,88; 128,32; 127,95; 126,85; 126,62; 125,71; 125,54; 80,70; 60,48; 58,05; 46,99; 34,60; 30,41; 25,59; 16,04.</p>
 <p><b>12ch</b></p>	<p>8,28 (d, <math>J = 7,7</math> Hz, 1 H); 7,58-7,10 (m, 10H); 4,68-4,63 (m, 1H); 3,55 (m, 1 H); 3,01-2,95 (m, 1H); 2,90-2,81 (m, 1H); 2,76 (dd, <math>J^1 = 13,9</math> Hz, <math>J^2 = 2,7</math> Hz, 1H); 2,70-2,62 (m, 1H); 2,48-2,38 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H); 1,50-1,43 (m, 2H); 1,33- 1,23 (m, 1H); 1,09 (t, <math>J = 7,2</math> Hz, 3H).</p>	<p>176,12; 146,09; 144,84; 129,77; 128,87; 128,32; 127,93; 126,81; 126,57; 125,57; 125,39; 80,56; 60,27; 58,56; 46,97; 31,35; 30,42; 26,35; 25,61; 14,51.</p>
 <p><b>12dh</b></p>	<p>8,08 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 1 H); 7,62-7,09 (m, 10H); 4,76-4,70 (m, 1H); 2,80-2,74 (m, 1H); 2,58-2,49 (m, 2H); 2,46-2,39 (m, 1H); 2,25-2,01 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 1,83-1,69 (m, 2H); 1,45-1,34 (m, 2H); 1,30-1,12 (m, 1H).</p>	<p>176,52; 146,54; 145,04; 128,88; 128,14; 127,82; 127,86; 126,60; 126,35; 125,63; 125,51; 80,47; 60,22; 57,34; 46,92; 33,67; 31,45; 26,91; 25,59; 14,86.</p>

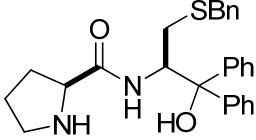
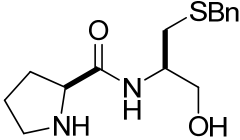
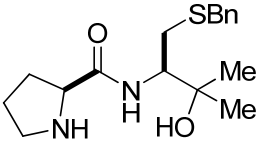
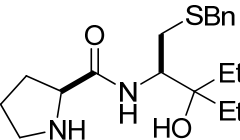
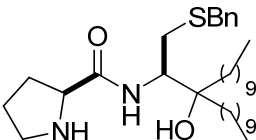
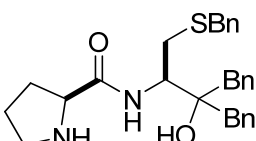
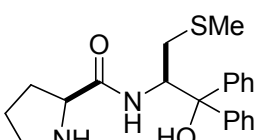
**Tabela 9.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** (continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 400 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) $J$ (Hz)
 <p><b>12eh</b></p>	<p>8,14 (d, <math>J = 7,3</math> Hz, 1H); 7,50-7,44 (m, 4H); 7,28-7,10 (m, 11H); 5,63 (sl, 1H); 4,64-4,58 (m, 1H); 3,66 (d, <math>J = 2,4</math> Hz, 2H); 3,49-3,46 (m, 1H); 3,08-3,02 (m, 1H); 2,85-2,73 (m, 2H); 2,66-2,61 (m, 1H); 1,91-1,82 (m, 1H); 1,53-1,42 (m, 2H); 1,34-1,24 (m, 1H).</p>	<p>176,28; 146,34; 145,00; 139,40; 128,81; 128,52; 128,36; 127,96; 126,87; 126,70; 126,65; 125,82; 125,75; 80,87; 60,58; 59,26; 47,11; 30,48; 27,87; 25,77; 24,60.</p>
 <p><b>12el</b></p>	<p>7,97 (d, <math>J = 9,2</math> Hz, 1H); 7,30-7,20 (m, 5H); 3,96-3,85 (m, 1H); 3,80-3,72 (m, 3H); 3,03-2,66 (m, 4H); 2,19-1,22 (m, 9H), 0,81 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 6H).</p>	<p>175,93; 138,99; 128,92; 128,48; 126,74; 99,96; 60,59; 53,97; 47,33; 30,88; 28,28; 27,64; 27,53; 26,19; 24,46; 7,78; 7,63.</p>

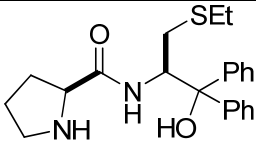
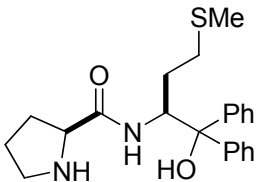
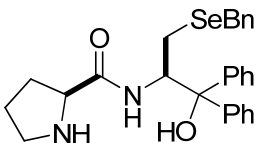
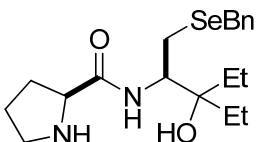
Todos os calcogenetos derivados de peptídeos *N*-desprotegidos **12** obtidos são compostos estáveis e também podem ser manuseados com facilidade e armazenados sob refrigeração por longos períodos.

Adicionalmente a esses dados, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (**Tabela 10**), cujos dados comprovam a obtenção desses compostos.

**Tabela 10.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução calcogenetos derivados de peptídeos **12**.

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p><b>12ah</b></p>	$C_{27}H_{30}N_2O_2S + H^+$	447,2106	447,2098
 <p><b>12ai</b></p>	$C_{15}H_{22}N_2O_2S + H^+$	295,1480	295,1470
 <p><b>12aj</b></p>	$C_{17}H_{26}N_2O_2S + H^+$	323,1793	323,1787
 <p><b>12al</b></p>	$C_{19}H_{30}N_2O_2S + H^+$	351,2106	351,2100
 <p><b>12ak</b></p>	$C_{35}H_{62}N_2O_2S + H^+$	575,4610	575,4602
 <p><b>12am</b></p>	$C_{29}H_{34}N_2O_2S + H^+$	475,2419	475,2409
 <p><b>12bh</b></p>	$C_{21}H_{26}N_2O_2S + H^+$	371,1793	371,1791

**Tabela 10.** Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** (continuação).

Composto	Espectrometria de Massas		
	Fórmula Molecular	calculado	encontrado
 <p><b>12ch</b></p>	$C_{22}H_{28}N_2O_2S + H^+$	385,1950	385,1944
 <p><b>12dh</b></p>	$C_{22}H_{28}N_2O_2S + H^+$	385,1950	385,1946
 <p><b>12eh</b></p>	$C_{27}H_{30}N_2O_2Se + H^+$	495,1551	495,1539
 <p><b>12ei</b></p>	$C_{19}H_{30}N_2O_2Se + H^+$	399,1551	399,1545

## 2.2 APLICAÇÃO DOS CALCOGENETOS DERIVADOS DE PEPTÍDEOS QUIRAIS OBTIDOS EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

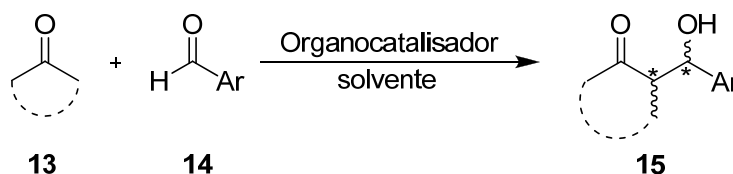
Diferentes estratégias estão disponíveis para a preparação de compostos enantiomericamente puros, sendo que, as reações envolvendo organocatálise e catálise metálica, vêm sendo empregadas com sucesso na preparação dos mesmos.

A aplicação de derivados de peptídeos em catálise assimétrica tem sido descrita na literatura, devido à sua fácil preparação a partir de matérias primas abundantes, como os aminoácidos, e, por apresentarem estruturas modulares, os mesmos tem sido intensamente utilizados como blocos quirais em síntese assimétrica.

## 2.2.1 ADIÇÃO ALDÓLICA ENANTIOSSELETIVA

As reações de organocatálise podem ser caracterizadas, como transformações, que são mediadas na ausência de um metal ou de um complexo metálico.<sup>6e</sup> A sua versão assimétrica tem recebido grande atenção por parte dos químicos orgânicos, pois essa metodologia pode ser aplicada em reações de adição aldólica por exemplo. A versão assimétrica dessa reação permite a formação de novas ligações carbono-carbono, através da reação de dois compostos carbonílicos, além de levar a produtos opticamente ativos. Essa metodologia tem provado a sua utilidade e tem larga aplicação na síntese de produtos naturais e biologicamente ativos.<sup>40,94</sup>

Baseado na experiência do nosso grupo de pesquisa na área de catálise assimétrica utilizando ligantes derivados de aminoácidos, buscou-se avaliar o potencial catalítico e de indução de assimetria dos calcogenetos derivados de peptídeos preparados em reações de adição aldólica enantiosseletivas, até então não exploradas pelo nosso grupo (**Esquema 41**).



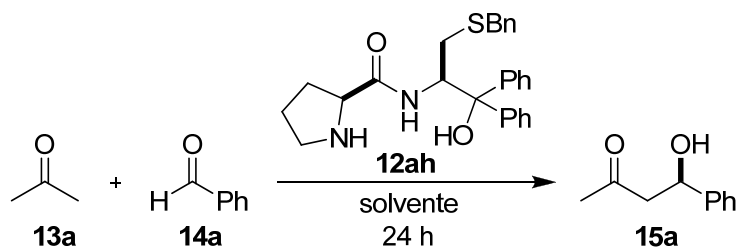
**Esquema 41.** Reação geral de adição aldólica enantiosseletiva.

Inicialmente, elegeu-se a reação de adição aldólica entre a acetona e o benzaldeído como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos calcogenetos derivados de peptídeos **12** como organocatalisadores. Em um primeiro momento, os experimentos foram conduzidos com a finalidade de determinar a melhor temperatura, quantidade do organocatalisador e o solvente a ser utilizado nas reações, sendo que, para esses testes, o organocatalisador **12ah** foi selecionado. Os resultados desses estudos estão compilados na **Tabela 11**.

<sup>94</sup> (a) Sugimura, T.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3017. (b) Danishefky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. (c) Renneberg, D.; Pfander, H.; Leumann, C. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9069. (d) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chug, M.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *47*, 3568. (e) Bellis, E.; Kokotos, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 166.



**Tabela 11.** Adição aldólica entre a acetona e o benzaldeído utilizando organocatalisador **12ah**.



Reação	12ah (mol%)	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	10	Acetona	25	65	40 ( <i>R</i> )
2	10	Acetona	0	58	70 ( <i>R</i> )
3	10	Acetona	-15	83	94 ( <i>R</i> )
4	10	Acetona	-70	35	97 ( <i>R</i> )
5	10	CH <sub>3</sub> CN	-15	40	93 ( <i>R</i> )
6	10	CHCl <sub>3</sub>	-15	37	84 ( <i>R</i> )
7	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-15	08	81 ( <i>R</i> )
8	10	1,4-dioxano	-15	10	73 ( <i>R</i> )
9	10	DMSO	-15	24	93 ( <i>R</i> )
10	10	THF	-15	46	93 ( <i>R</i> )
11	10	DMF	-15	62	97 ( <i>R</i> )
12	10	Tolueno	-15	58	90 ( <i>R</i> )
13	5	Acetona	-15	55	90 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE utilizando coluna Daicel ChiralPak AD-H como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 90:10; fluxo de 1 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>54j,95</sup>

A fim de estabelecer a melhor temperatura, a reação de adição aldólica enantiosseletiva foi realizada à temperatura ambiente, na presença do organocatalisador **12ah**. Nessa condição, o produto de adição aldólica foi obtido com bom rendimento e ee de 40 % (**Tabela 11**, reação 1). Nota-se na reação 2, que a diminuição da temperatura forneceu o produto desejado com quase o mesmo rendimento e com um significativo acréscimo em relação ao excesso enantiomérico. À medida que a temperatura foi diminuída ainda mais (reação 3), observou-se que a reação apresentou um nível ainda maior de enantiosseleção. Ao conduzirmos essa reação a -70 °C (reação 4), foi possível observar que o excesso enantiomérico permanece praticamente inalterado, se forem comparados aos resultados obtidos quando a reação foi conduzida a -15 °C, entretanto há um grande decréscimo no

<sup>95</sup> Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2593.

rendimento. O bom rendimento apresentado para a reação conduzida a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , deve-se, possivelmente, à supressão de reações laterais, como, por exemplo, a eliminação de água do produto de aldol, responsável por levar ao produto de eliminação.

O efeito de diferentes solventes também foi avaliado, tais como acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, dioxano, DMSO, THF, DMF e tolueno. Para todos esses solventes, o produto de adição aldólica foi obtido com rendimentos inferiores, quando comparado àquele obtido quando a própria acetona havia sido utilizada como solvente da reação. Assim, o solvente apresenta um papel fundamental para obtenção dos bons rendimentos durante a reação (**Tabela 11**, reações 3 vs 5-12). O uso da própria acetona em excesso como solvente, para a reação de adição aldólica, é descrito em muitos trabalhos. O seu uso em excesso tem como objetivo melhorar os rendimentos reacionais, deslocando o equilíbrio a favor do produto de adição, evitando, desse modo, a formação de produtos secundários.<sup>96</sup>

De uma maneira geral os níveis de enantioseleção não sofreram grande influência dos diferentes solventes testados, acetona,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMSO, THF, DMF ou tolueno (**Tabela 11**, reações 3 e 5, 9-12), levando ao produto de adição aldólica, em níveis de enantioseleção muito semelhantes. A utilização de solventes halogenados como diclorometano e clorofórmio resultou em um decréscimo nos níveis de enantioseleção (**Tabela 11**, reações 6 e 7).

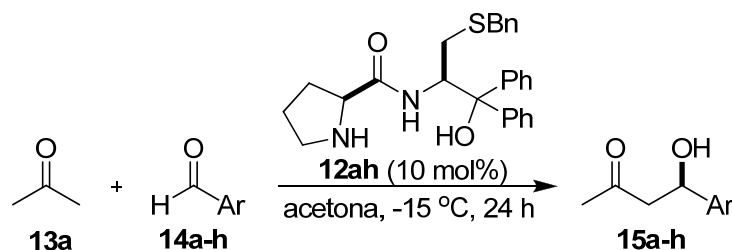
Para determinar a quantidade ideal do organocatalisador, duas proporções foram testadas. A diminuição da quantidade do organocatalisador de 10 para 5 mol%, resultou na obtenção do produto de adição aldólica **15a** com 55 % de rendimento e com um ee de 90 % (**Tabela 11**, reação 13). Dessa forma, verificou-se que a diminuição na quantidade do catalisador não apresentou grande alteração no excesso enantiomérico. Entretanto, o rendimento foi significativamente afetado com a diminuição da proporção do organocatalisador (**Tabela 11**, reação 3 vs 13). Com base nesses dados, fica evidente que 10 mol% do organocatalisador seria a quantidade ideal a ser utilizada na elaboração do próximo estudo.

Após estabelecer-se a quantidade do organocatalisador, bem como a temperatura e o solvente da reação, passou-se a avaliar a influência dos grupos  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  dos calcogenetos derivados de peptídeos (**Tabela 12**).

---

<sup>96</sup> Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.

**Tabela 12.** Adição aldólica entre a acetona e o benzaldeído utilizando organocatalisador **12**.



Reação	Organocatalisador	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	<b>12ah</b>	Bn	Ph	83	94 ( <i>R</i> )
2	<b>12ai</b>	Bn	H	34	67 ( <i>R</i> )
3	<b>12aj</b>	Bn	Me	41	67 ( <i>R</i> )
4	<b>12al</b>	Bn	Et	39	71 ( <i>R</i> )
5	<b>12ak</b>	Bn	Decila	40	60 ( <i>R</i> )
6	<b>12am</b>	Bn	Bn	35	74 ( <i>R</i> )
7	<b>12bh</b>	Me	Ph	60	82 ( <i>R</i> )
8	<b>12ch</b>	Et	Ph	55	79 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE utilizando coluna Daicel ChiralPak AD-H como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 90:10; fluxo de 1 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>54j,95</sup>

Em um primeiro momento, foi examinada a influência do grupamento R<sup>2</sup>, fixando-se a porção proveniente do aminoéster benzilado da cisteína. Observou-se que a natureza do grupamento R<sup>2</sup> teve um papel fundamental durante o processo de enantiosseleção. De acordo com este estudo, observou-se que, os grupamentos alquilas ligados ao carbono- $\alpha$  à hidroxila, resultaram em uma diminuição do rendimento e um decréscimo no excesso enantiomérico (**Tabela 12**, reações 3-6).

O organocatalisador **12ah** (R<sup>2</sup> = Ph), quando testado, forneceu o melhor resultado, uma vez que o produto de adição aldólica foi obtido com excesso enantiomérico de 94 % e 83 % de rendimento. Uma explicação plausível para esse grande acréscimo no nível de enantiosseleção e no rendimento seria a presença dos grupamentos *gem*-di-fenilas, responsáveis por restringir a conformação do organocatalisador, exercendo, assim, um efeito estérico mais pronunciado que quando comparado com os grupamentos alquila (reações 1 vs 3-6).<sup>54j</sup>

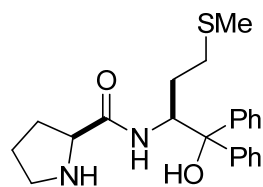
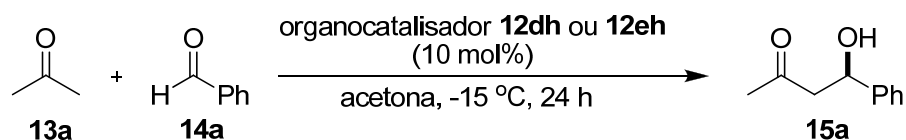
O melhor resultado de enantiosseleção, para grupamentos alquila, foi obtido quando se empregou o organocatalisador **12am** (R<sup>2</sup> = Bn). Este provou ser mais eficiente do que os demais, levando ao produto de adição aldólica desejado com 74 % de ee (**Tabela 12**, reação 5). Também foi observado que o aumento do grupo

alquila envolvendo cadeias lineares  $R^2$ , para os organocatalisadores **12aj**, **12al** e **12ak**, resultou em resultados diferenciados (reações 3, 4 e 5). O organocatalisador **12al** ( $R^2 = Et$ ), quando testado resultou em um leve acréscimo no excesso enantiomérico do produto **15a**, sendo que o mesmo foi obtido em 71 % ee, em comparação com o seu análogo composto **12aj** ( $R = Me$ ). Entretanto, quando foi utilizado o organocatalisador **12ak** ( $R^2 = Dec$ ), ocorreu um decréscimo no excesso enantiomérico (reação 4). Uma explicação plausível para essa diferença no nível de enantiosseleção em relação aos diferentes tamanhos das cadeias alquílicas, pode estar associado com a maior rotação da mesma, tornando difícil assim a obtenção de uma conformação rígida para a indução da quiralidade.

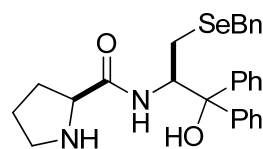
A influência estérica dos grupos ligados ao átomo de enxofre ( $R^1$ ) também foi avaliada. Quando o grupo ( $R^1 = Bn$ ) **12ah** foi substituído por um grupo menos volumoso, como, por exemplo, ( $R^1 = Me$ ) **12bh**, uma diminuição no excesso enantiomérico foi observada, fornecendo o produto em 82 % de ee. Contudo, não foi observada alteração significativa nos níveis de enantiosseleção quando o grupo ( $R^1 = Me$ ), ligado ao átomo de enxofre, foi substituído por ( $R^1 = Et$ ), (**Tabela 12**, reações 7 e 8).

Para efeito de uma comparação, também foram testados os organocatalisadores análogos derivados do aminoácido metionina **12dh** e do seleno aminoéster **12eh**. Para tanto, os mesmos foram testados sob condições ótimas para a reação de adição aldólica entre a acetona e o benzaldeído e os resultados estão mostrados no **Esquema 42**. Quando o derivado de peptídeo da metionina **12dh** foi utilizado como organocatalisador, o produto foi obtido em 53 % de rendimento e em um excesso enantiomérico de 82 %. Esse resultado mostra que o aumento da cadeia carbônica, não exerceu nenhuma influência no nível de enantiosseleção, muito embora o resultado tenha sido inferior ao do organocatalisador **12ah**, o resultado foi o mesmo obtido para o composto **12bh** ( $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ ; 60 % rendimento e 82 % ee).

Já o organocatalisador **12eh**, derivado do seleno aminoéster, apresentou resultado inferior ao seu análogo **12ah** derivado do aminoácido cisteína. Esse resultado mostrou que, mesmo o átomo de selênio sendo mais volumoso que o enxofre, este volume não apresentou grande influência nos níveis de enantiosseleção.



53 % rendimento  
82 % ee



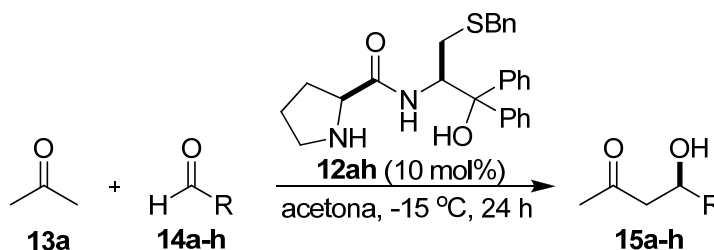
50 % rendimento  
85 % ee

**Esquema 42.** Adição aldólica enantiosseletiva na presença dos organocatalisadores **12dh** e **12eh**. Os rendimentos e excessos enantioméricos mostrados referem-se ao produto **15a**, na presença do organocatalisador especificado.

Observou-se também que nestes testes iniciais todos os organocatalisadores levaram à formação do produto de adição aldólica **15a** com configuração (*R*). A configuração absoluta dos produtos de adição aldólica sintetizados foi determinada por análise do sinal da rotação óptica e comparação com dados da literatura.<sup>54j,95</sup>

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o melhor organocatalisador **12ah**. Os resultados estão sumarizados na **Tabela 13**.

**Tabela 13.** Adição aldólica entre a acetona e diferentes aldeídos utilizando organocatalisador **12ah**.



Reação	Produto	R	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	<b>15a</b>	Ph	83	94
2	<b>15b</b>	<i>p</i> -ClPh	57	87
3	<b>15c</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	40	64
4	<b>15d</b>	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> Ph	53	61
5	<b>15e</b>	<i>p</i> -MePh	56	85
6	<b>15f</b>	<i>o</i> -MePh	56	81
7	<b>15g</b>	<i>p</i> -OMePh	35	82
8	<b>15h</b>	<i>o</i> -OMePh	36	72

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE, ver parte experimental. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>54j,95</sup>

Observou-se, a partir dos dados da **Tabela 13**, que o organocatalisador **12ah** possui boa eficiência em reações de adição aldólica entre a acetona e aldeídos, com rendimentos variando de 35-83 % e excessos enantioméricos de 61-94 %.

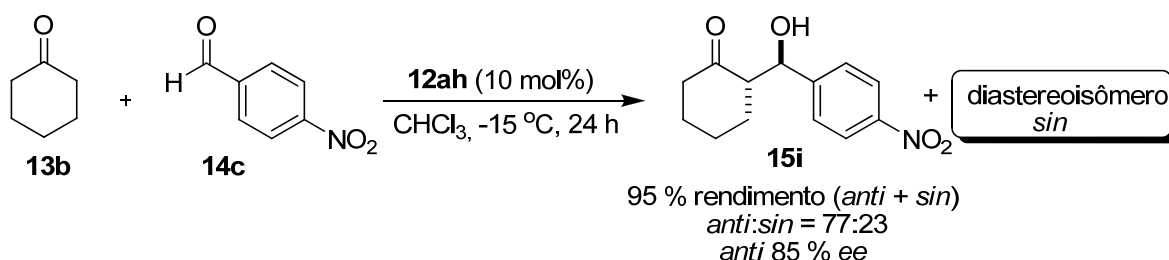
Através da análise dos resultados obtidos nas reações de adição aldólica enantiosseletiva da acetona a aldeídos aromáticos possuindo substituintes na posição *orto*, verificou-se que os mesmos apresentaram resultados similares aos obtidos com o emprego de aldeídos aromáticos com substituintes na posição *para*. Ou seja, o sistema reacional foi pouco suscetível a efeitos estéricos, uma vez que todos os excessos enantioméricos estão na mesma faixa de enantiosseleção (**Tabela 13**, reações 3-8).

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos aldeídos, observou-se que o sistema reacional foi bastante suscetível a efeitos eletrônicos, tanto de grupamentos retiradores quanto de grupamentos doadores de elétrons, pois todos os excessos enantioméricos obtidos com esse tipo de aldeído variaram na faixa de 64-87 % de enantiosseleção (reações 2, 3, 5 e 7). Por exemplo, uma diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-NO<sub>2</sub> e *p*-Cl-benzaldeído, resultaram em um decréscimo no

rendimento e no excesso enantiomérico, em comparação com a reação utilizando-se o benzaldeído (reações 1 vs 2 e 3). Peng e colaboradores<sup>97</sup> obtiveram resultados semelhantes para aldeídos com grupos retiradores de elétrons. Neste caso, o produto de adição aldólica foi obtido juntamente com o produto de poliadição, resultando na diminuição dos rendimentos. Quando se empregou o *p*-anisaldeído como eletrófilo, o aumento na densidade eletrônica do anel aromático também resultou em um decréscimo, sendo que o produto de adição aldólica foi obtido com 82 % de ee e com 35 % de rendimento, em comparação com a reação utilizando-se *p*-tolualdeído (reação 5 vs 7).

No caso dos aldeídos com substituintes na posição *orto*, novamente observa-se um efeito na natureza eletrônica nos excessos enantiomérico obtidos (reações 4, 6 e 8).

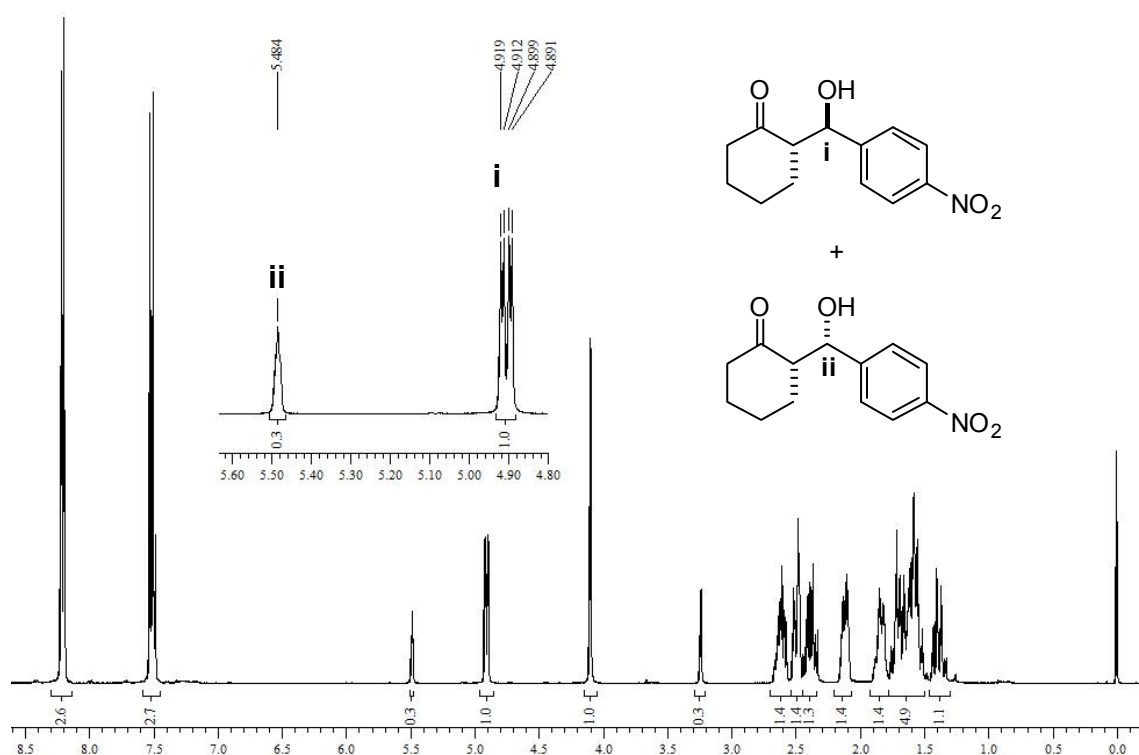
Com o intuito de avaliar o desempenho do organocatalisador **12ah**, frente à reação de formação de diastereoisômeros, o mesmo foi aplicado na reação aldólica entre a ciclohexanona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído (**Esquema 43**).



**Esquema 43.** Adição aldólica enantiosseletiva entre a ciclohexanona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído.

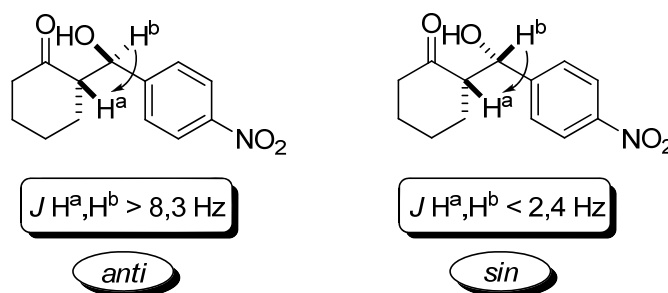
Após 24 h de reação, a mesma foi isolada e, o produto foi obtido em excelente rendimento 95 %. Através do espectro de RMN <sup>1</sup>H (**Figura 26**), foi possível calcular a proporção da mistura de diastereoisômeros, sendo esta uma mistura de 77:23, favorecendo a formação preferencial do produto *anti* com um bom nível de enantiosseleção 85 %.

<sup>97</sup> Ji, C.; Peng, Y.; Huang, C.; Wang, N.; Jiang, Y. *Synlett* **2005**, 986.



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do produto de adição aldólica **15i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

Os valores das constantes de acoplamento obtidas permitiram identificar os sinais dos dois diastereoisômeros *anti* e *sin* no espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a mistura do produto de adição aldólica **15i**. Através das mesmas fica evidente que o produto *anti*, apresenta um  $J_{\text{H}^a, \text{H}^b} = 8,3$  Hz, muito maior quando comparado com o seu isômero de configuração *sin*  $J_{\text{H}^a, \text{H}^b} = 2,4$  Hz (**Figura 27**), esses dados estão de acordo com os existentes na literatura.<sup>98</sup> Ainda segundo a literatura, o isômero *anti* sempre irá possuir um deslocamento menor no espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o  $\text{H}^b$  quando comparado com o seu isômero *sin*.<sup>99</sup>



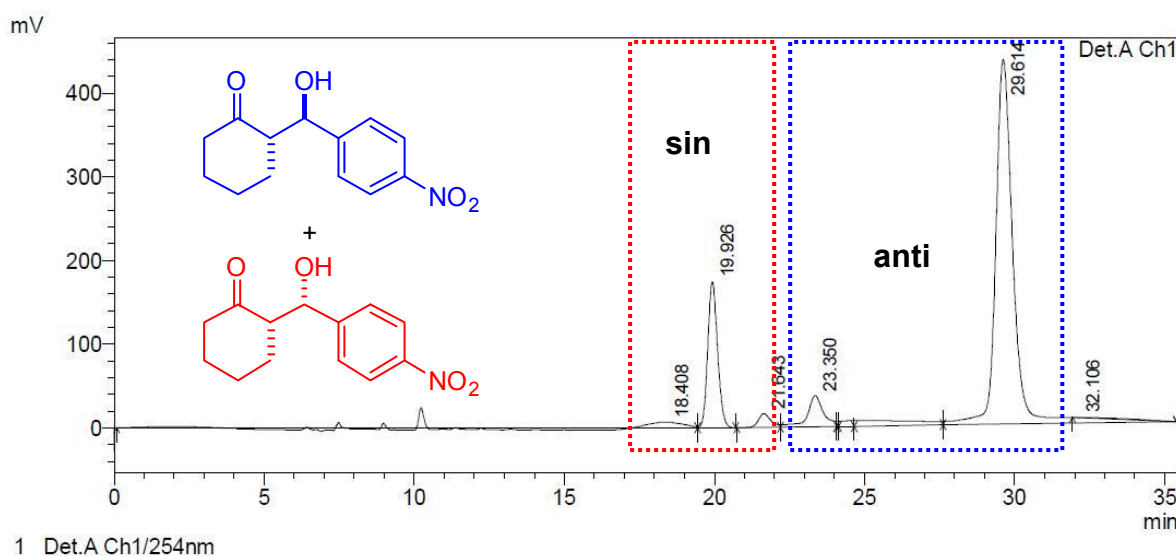
**Figura 27.** Constantes de acoplamento para o produto de adição aldólica **15i** (*anti* e *sin*).

<sup>98</sup> Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.

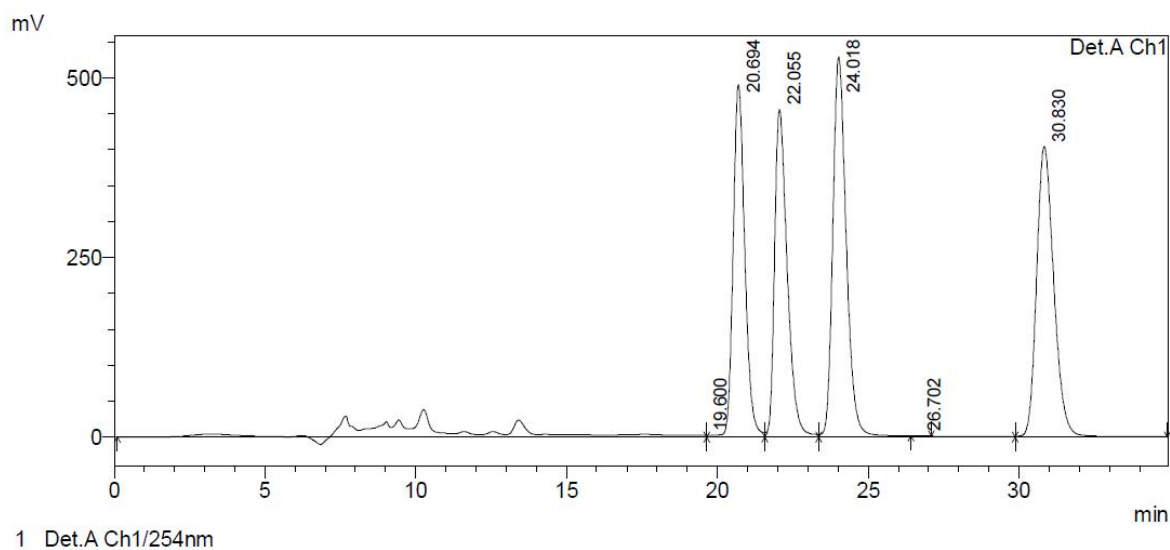
<sup>99</sup> Singh, N.; Pandey, J.; Tripathi, R. P. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 743.



Os excessos enantioméricos dos produtos de adição aldólica quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos. Utilizando-se a técnica de CLAE com coluna quiral CHIRALPAK AD-H® e CHIRALCEL OD-H®, empregando como fase móvel uma mistura de hexano:isopropanol e um detector de UV com um comprimento de onda de 254 nm. Na **Figura 28**, observa-se o cromatograma do produto de adição aldólica obtido na reação entre a cicloexanona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído na presença do organocatalisador **12ah**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na **Figura 29**.

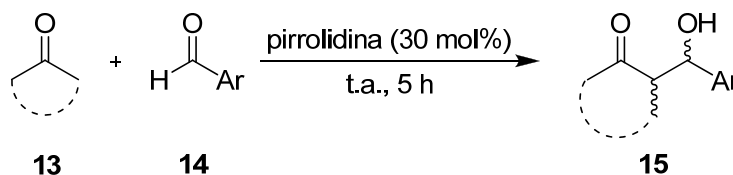


**Figura 28.** Cromatograma de adição aldólica entre a cicloexanona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído na presença do organocatalisador **12ah**.



**Figura 29.** Cromatograma do padrão racêmico de adição aldólica entre cicloexanona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído.

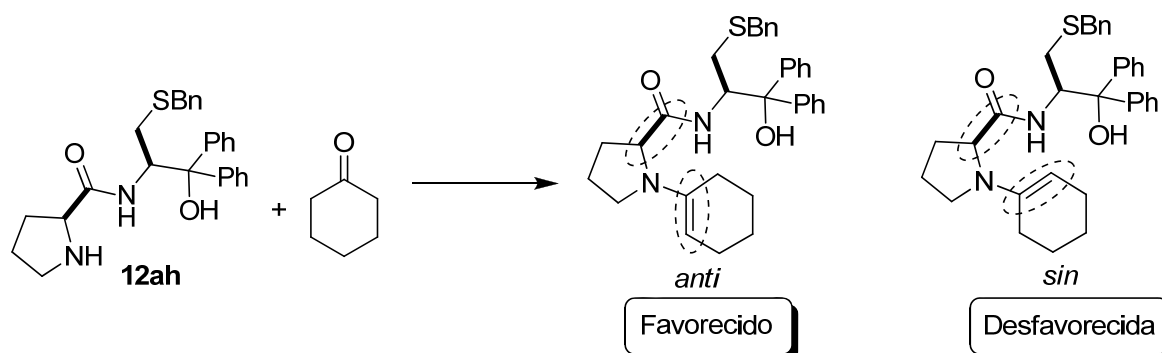
Os padrões racêmicos foram preparados via adição aldólica de cetonas a aldeídos correspondentes catalisada pela pirrolidina, conforme **Esquema 44**.



**Esquema 44.** Reação de preparação dos padrões racêmicos.

De modo a um melhor entendimento da maneira como a reação de adição aldólica transcorre, propõe-se que a reação ocorra através do mecanismo via formação da enamina.

O estado de transição, durante a reação de adição aldólica catalisada por prolinamidas foi baseado nos modelos suportados por cálculos do tipo DFT, proposto por Gong e colaboradores.<sup>54c,56b</sup> Inicialmente, ocorreria a formação da enamina, que iria adotar preferencialmente uma conformação *anti* em relação ao grupo carbonila da prolinamida (**Figura 30**), essa conformação apresenta uma menor energia, quando comparada com a enamina na conformação *sin* conforme cálculos realizados para o aminoácido prolina.<sup>37d,100</sup>

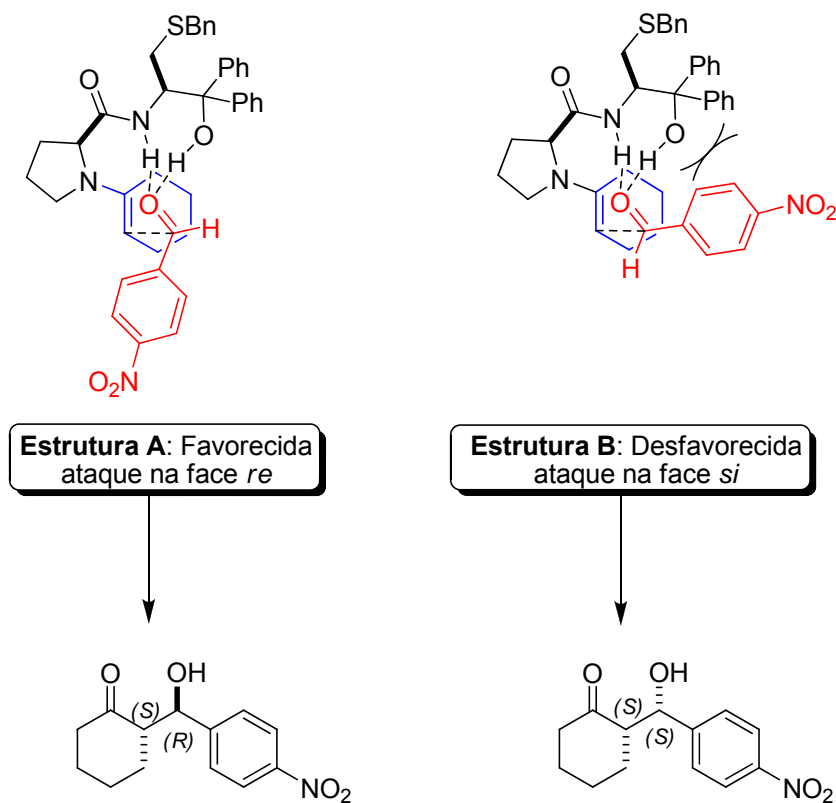


**Figura 30.** Diferentes conformações para as enaminas.

O aldeído, então, é ativado através de ligações hidrogênio entre os átomos de O-H e N-H do organocatalisador, de maneira a fixar o composto carbonílico. Com isso, a formação da ligação carbono-carbono ocorre preferencialmente pela face “*re*”

<sup>100</sup> Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558.

do aldeído. Pode-se observar, também, que a estrutura **A** é favorecida sobre a estrutura **B**, na qual há interações repulsivas entre o grupo aromático do aldeído e o grupo hidroxila do organocatalisador. Dessa maneira, ocorre a formação preferencial do produto de adição aldólica de acordo com a estrutura **A** da **Figura 31**, levando à formação preferencial do produto de adição aldólica *anti* e de configuração (*R*) no centro quiral ligado ao grupo álcool. A presença dos grupamentos fenilas também é responsável por restringir a conformação do organocatalisador, aumentando, assim, o caráter doador da ligação O-H, o que contribui para uma melhor interação com o composto carbonílico.



**Figura 31.** Proposta de estados de transição para a formação dos produtos de adição aldólica empregando-se o organocatalisador **12ah**.

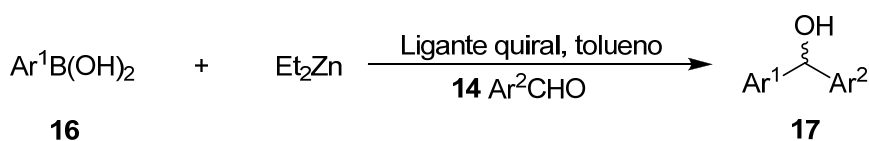
## 2.2.2 ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE GRUPAMENTOS ARÍLICOS A ALDEÍDOS VIA ÁCIDO BORÔNICOS

A adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos apresenta-se como uma excelente forma de obtenção de álcoois quirais e, ao mesmo tempo, com a vantagem de formação de uma nova ligação C-C. A reação de adição a

aldeídos de grupamentos organozinco gerados a partir da troca B-Zn presta-se perfeitamente a este fim,<sup>101</sup> pois, com a utilização do ligante adequado, obtêm-se os álcoois quirais desejados com bons rendimentos e com elevados excessos enantioméricos.

Álcoois secundários quirais, mais precisamente diarilcarbinóis, são precursores e intermediários muito importantes em química orgânica sintética, principalmente por serem intermediários-chave na síntese de antihistamínicos e antidepressivos.<sup>26</sup>

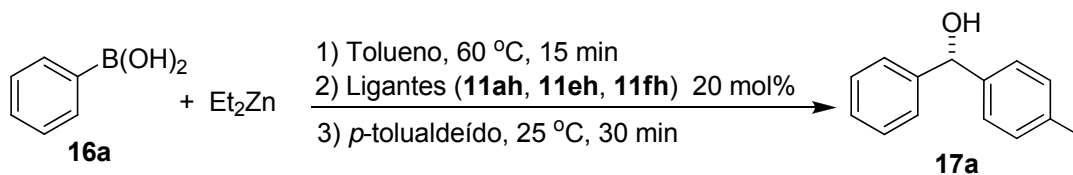
Com base nos resultados anteriores apresentados pelos calcogenetos derivados de peptídeos para reação aldólica, bem como na experiência do grupo de pesquisa do professor Braga na síntese de ligantes e aplicação em reações de adição de organozinco a compostos carbonílicos, resolveu-se testar a indução de assimetria dos seguintes ligantes quirais **11ah**, **11eh**, **11fh**, e **12eh** e **12el** em adição de grupamentos arílicos a aldeídos, utilizando ácidos borônicos como fonte desses grupamentos (**Esquema 45**).



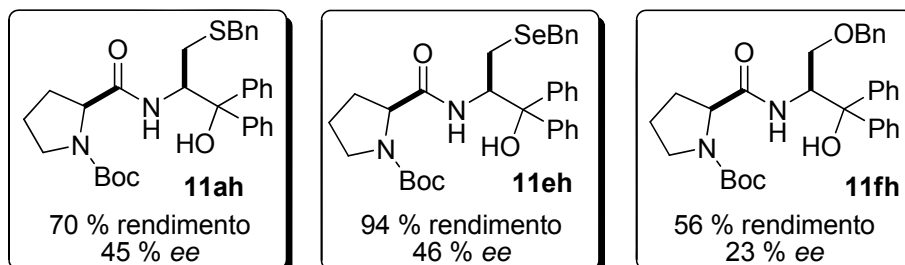
**Esquema 45.** Reação geral de arilação de aldeídos.

Inicialmente, elegeu-se a reação de arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico como sistema padrão para uma avaliação do potencial dos ligantes **11ah**, **11eh** e **11fh**. As reações foram realizadas à temperatura de 60 °C por um período de 15 min, para geração da espécie organometálica de zinco,<sup>66</sup> e à temperatura ambiente nos 30 min seguintes, na presença de 20 mol% dos ligantes (**Esquema 46**).

<sup>101</sup> Para uma excelente discussão sobre a reação de troca B-Zn, veja: (a) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2449. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170. (c) Oppolzer W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1593. (d) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8229. (e) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414. (f) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4119.



**Ligantes:**

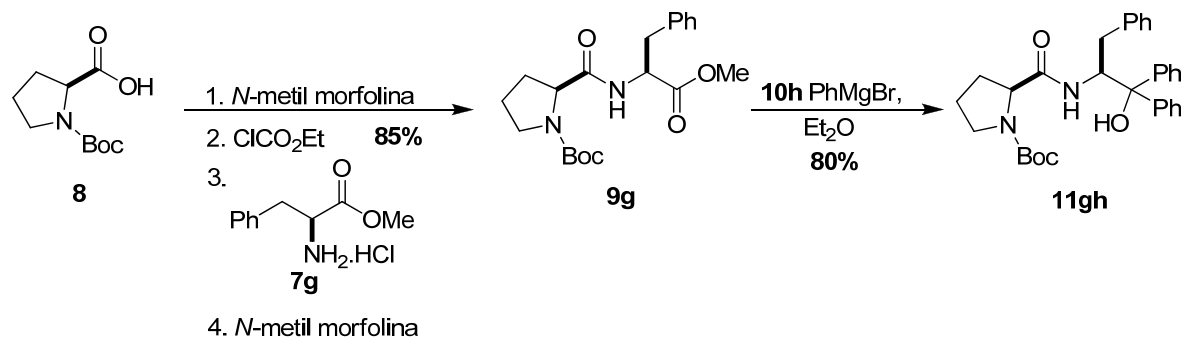


**Esquema 46.** Avaliação dos ligantes **11ah**, **11eh** e **11fh** na reação de arilação do *p*-tolualdeído empregando 20 mol% dos mesmos na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.

Em um primeiro momento, foi examinada a influência dos átomos de calcogênios, fixando-se os demais grupos. A escolha pelos grupamentos benzila e fenila foi baseada nos resultados obtidos anteriormente para a reação de adição aldólica. O ligante **11ah**, quando testado sob essas condições, levou à obtenção do álcool *S*-(4-metilfenil)fenilmetanol **17a**, com excesso enantiomérico de 45 % e rendimento de 70 %. O ligante **11eh** derivado do selênio aminoéster, por sua vez, forneceu o produto de arilação em 94 % de rendimento, porém com o mesmo nível de enantiosseleção, do que o ligante derivado do aminoácido cisteína. Para um melhor entendimento de como os átomos de enxofre e selênio poderiam estar interagindo durante a reação, resolveu-se testar o ligante **11fh** derivado do aminoácido *L*-serina. Esse ligante, quando testado, levou a um decréscimo considerável na enantiosseletividade, juntamente com um decréscimo no rendimento da reação 56 %, (**esquema 46**).

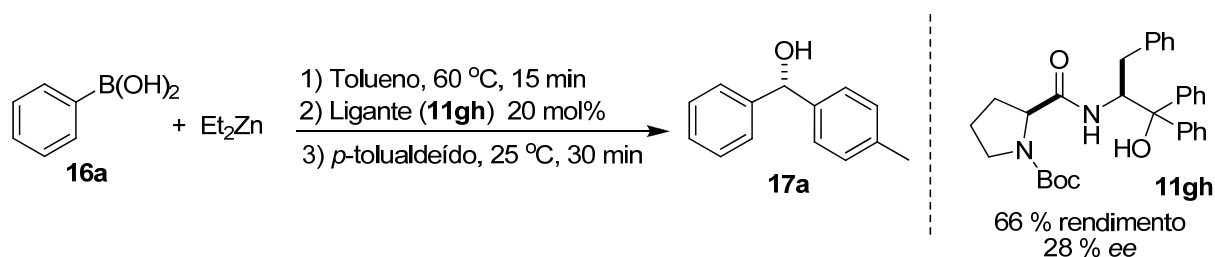
Uma explicação plausível para essa grande diferença nos resultados apresentados poderia encontrar-se na diferença entre o tamanho dos átomos de calcogênio presente nos ligantes. Quando o átomo de selênio ligado ao carbono- $\gamma$  do aminoálcool foi substituído por átomos menos volumosos nessa mesma posição, como, por exemplo, oxigênio (**11fh**) e enxofre (**11ah**), diminuições nos excessos enantioméricos foram observadas (**esquema 46**). Para efeito de comparação, decidiu-se preparar o ligante **11gh** derivado do aminoéster da *L*-fenilalanina. A preparação desse composto deu-se em bom rendimento, através do seu

acoplamento com a *N*-Boc-*L*-prolina, utilizando o método do anidrido misto e posterior reação de Grignard (**Esquema 47**).



**Esquema 47.** Preparação do ligante derivado do aminoéster da *L*-fenilalanina.

Após a preparação desse composto, o mesmo foi testado sob as condições otimizadas para a reação de arilação do *p*-tolualdeído, obtidas para os demais ligantes e o resultado é apresentado no **Esquema 48**. O ligante **11gh** levou ao produto de arilação em 66 % de rendimento e com 28 % de excesso enantiomérico.



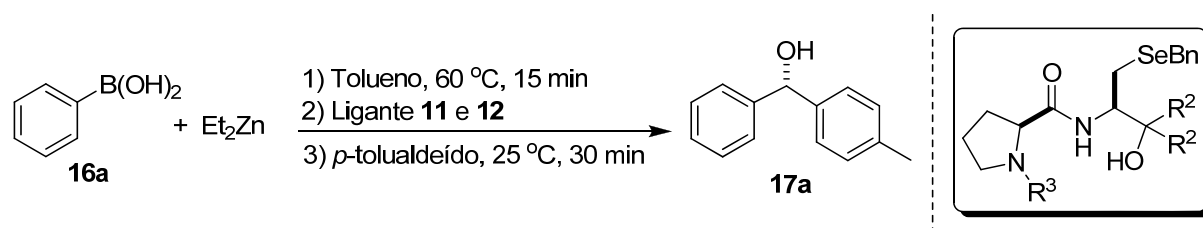
**Esquema 48.** Avaliação do ligante **11gh** na reação de arilação do *p*-tolualdeído, na mistura de ácido fenilborônico e dietilzínco.

Com base nesses resultados, verifica-se que o átomo de calcogênio teve fundamental importância, tanto para os bons níveis de enantioseleção, quanto para o rendimento da reação. Os diferentes excessos enantioméricos estão associados à diferença no tamanho dos átomos de calcogênio, conforme já foi mencionado. Porém, os diferentes rendimentos obtidos para os diarilmetánois podem estar associados à diferença de eletronegatividade dos átomos de oxigênio, enxofre e selênio presentes na estrutura dos ligantes. Acredita-se que o átomo de oxigênio no ligante **11fh** possa estar complexando com a espécie ativa de zinco gerada, o que resultaria numa diminuição da concentração dessa espécie de zinco no meio reacional, contribuindo, assim, para uma diminuição no rendimento. A presença de

átomos menos eletronegativos como selênio e enxofre, resultou no aumento dos rendimentos, sendo que o melhor rendimento foi obtido, para o ligante derivado do selênio aminoéster **11eh**.

O resultado obtido com o calcogeneto derivado de peptídeo **11eh** instigou a continuação dos estudos visando a encontrar o melhor ligante, o qual permitiria aumentar ainda mais o excesso enantiomérico da reação. Os resultados desses estudos encontram-se listados na **Tabela 14**.

**Tabela 14.** Arilação do *p*-tolualdeído na mistura de ácido fenilborônico e dietilzinco.



Reação	Ligante (mol%)	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	<b>11eh</b> (20)	Ph	Boc	94	46
2	<b>12eh</b> (20)	Ph	H	97	71
3 <sup>d</sup>	<b>12eh</b> (20)	Ph	H	50	57
4 <sup>e</sup>	<b>12eh</b> (20)	Ph	H	50	63
5	<b>12eh</b> (10)	Ph	H	80	40
6	<b>12el</b> (20)	Et	H	67	racêmico

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE utilizando coluna Daicel Chiralcel OD-H como eluente uma mistura de hexano:isopropanol 90:10; fluxo de 1 mL/min; detector UV com comprimento de onda de 254 nm <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>64</sup> <sup>d</sup> Reação conduzida a 0 °C. <sup>e</sup> Reação realizada utilizando 5 mol% de DiMPEG 1000.

O ligante **12eh**, quando testado sob essas condições, forneceu resultado bastante superior quando comparado com o ligante **11eh**, uma vez que o produto de arilação foi obtido com excesso enantiomérico de 71 % (**Tabela 14**, reação 1 vs 2). Foi possível observar que a remoção do grupo carbamato, presente no anel pirrolidínico, resultou em um acréscimo considerável no excesso enantiomérico. Uma explicação plausível para esse aumento no nível de enantiosseleção pode ser explicado pelo fato de o átomo de zinco se complexar com o par de elétrons do nitrogênio de uma forma mais efetiva, que em um sistema carbamato.

Por já existirem na literatura estudos das melhores condições para a realização da reação de arilação de aldeídos, tendo-se ácidos borônicos como fonte

de grupamentos arila, não foram feitas variações nas condições reacionais no que se refere à solvente e tempo de reação.<sup>66</sup>

Nos testes seguintes, a fim de estabelecer a melhor condição reacional, a reação de adição enantiosseletiva também foi realizada a 0 °C. Nessa condição, o álcool desejado foi obtido com 50 % de rendimento e 57 % de excesso enantiomérico, (**Tabela 14**, reação 3). No entanto, a diminuição da temperatura não apresentou nenhuma melhora para os níveis de enantiosseleção. Outra variação realizada foi a utilização de aditivo (DiMPEG - dimetil-polietilenoglicol) no meio reacional e, para esse exemplo, o excesso enantiomérico da reação diminuiu, contrariando os resultados até agora apresentados na literatura.<sup>67,68,72,73a</sup> O resultado obtido para reação de adição de grupamento fenila ao *p*-tolualdeído foi de 63 % de ee e 50 % de rendimento.

Variações nas quantidades do ligante também foram estudadas. Quando se utilizou 10 mol% do ligante **12eh**, o diarilmetanol **16a** foi obtido com 80 % de rendimento e com um excesso enantiomérico de 40 % (**Tabela 14**, reação 5). Dessa forma, verificou-se que 20 mol% foi a quantidade mais indicada para o emprego desse tipo de ligante em reações de adição enantiosseletiva de grupamentos arílicos a aldeídos via ácidos borônicos.

A influência do grupamento R<sup>1</sup> também foi avaliada e, novamente assim como já havia sido observado para a reação de adição aldólica, os grupos *gem*-di-fenilas tiveram um papel fundamental durante o processo de enantiosseleção. A substituição dos grupos fenilas por grupos etilas levou à obtenção do diarilmetanol na sua forma racêmica (**Tabela 14**, reação 6).

Cabe salientar que esse tipo de reação de adição é bastante favorecido energeticamente, levando à formação dos álcoois desejados mesmo sem a presença de um ligante. Além disso, a maioria dos ligantes já estudados na literatura<sup>75</sup> apresentam átomos de enxofre em sua estrutura, enquanto os empregados neste estudo são derivados de seleno aminoésteres, o que determina uma grande diferenciação em relação aos demais ligantes.

Fica evidente, também, que, nestes testes iniciais, todos os ligantes levaram à formação do álcool (4-metilfenil)fenilmetanol **17a** com configuração (S). A configuração absoluta dos alcoóis quirais sintetizados foi determinada por análise do sinal da rotação óptica e comparação com dados da literatura.<sup>46</sup>

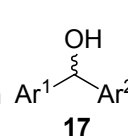


Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes aldeídos e ácidos borônicos no rendimento e no excesso enantiomérico, utilizando-se o ligante **12eh**. Os resultados estão sumarizados na **Tabela 15**.

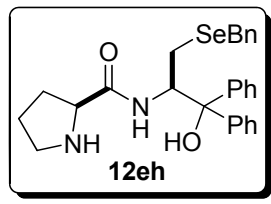
**Tabela 15.** Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **12eh**.

$$\text{Ar}^1\text{B}(\text{OH})_2 + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{2) } \mathbf{12eh} \text{ (20 mol\%), Ar}^2\text{CHO, t.a., 30 min}]{\text{1) Tolueno, 60 }^\circ\text{C, 15 min}}$$

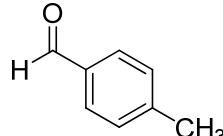
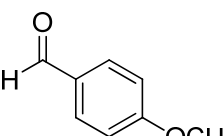
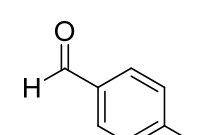
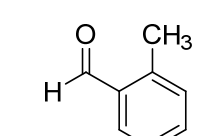
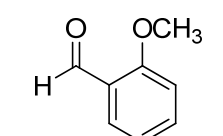
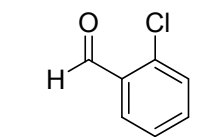
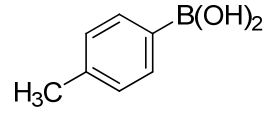
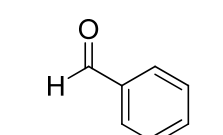
**16a-c**



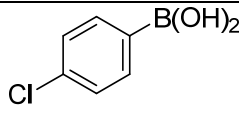
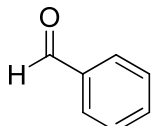
**17**



**12eh**

Reação	Ácido Borônico	Aldeído	Produto	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
1	PhB(OH) <sub>2</sub> <b>16a</b>		<b>17a</b>	96	71 (S)
2	PhB(OH) <sub>2</sub> <b>16a</b>		<b>17b</b>	85	80 (S)
3	PhB(OH) <sub>2</sub> <b>16a</b>		<b>17c</b>	86	77 (S)
4	PhB(OH) <sub>2</sub> <b>16a</b>		<b>17d</b>	98	91 (S)
5	PhB(OH) <sub>2</sub> <b>16a</b>		<b>17e</b>	87	65 (S)
6	PhB(OH) <sub>2</sub> <b>16a</b>		<b>17f</b>	94	78 (S)
7	 <b>16b</b>		<b>17g</b>	63	66 (R)

**Tabela 15.** Arilações assimétricas de diferentes aldeídos e ácidos borônicos utilizando o ligante quiral **12eh** (continuação)

Reação	Ácido Borônico	Aldeído	Produto	Rend.(%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b,c</sup>
8	 <b>16c</b>		<b>17h</b>	88	51 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Determinado por CLAE, ver parte experimental. <sup>c</sup> Configuração absoluta determinada por comparação com dados da literatura.<sup>64</sup>

Observou-se, a partir dos dados da **Tabela 15**, que o ligante **12eh** possui boa eficiência em reações de adição de grupamentos arila a aldeídos, com rendimentos variando de 63-98 % e excessos enantiomérico de 51-91 %.

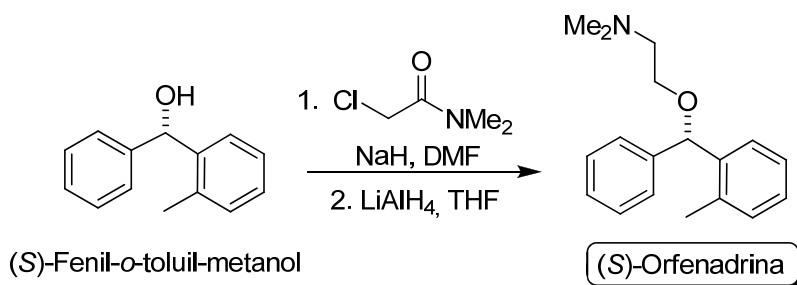
Analisando-se os resultados obtidos nas reações de arilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos aromáticos, possuindo substituintes na posição *orto*, verificou-se que os mesmos apresentaram resultados ligeiramente superiores aos obtidos com o emprego de aldeídos aromáticos com substituintes na posição *para* (**Tabela 15**, reações 1-6).

Com relação à natureza eletrônica dos substituintes situados na posição *para* do anel aromático dos aldeídos, observou-se que o sistema reacional foi pouco suscetível a efeitos eletrônicos, tanto de grupamentos retiradores de elétrons quanto de grupamentos doadores de elétrons, uma vez que todos os excessos enantioméricos obtidos com esse tipo de aldeído variaram na faixa de 71-87 % (reações 1-3). Por exemplo, uma diminuição na densidade eletrônica do anel aromático, no caso do *p*-Cl-benzaldeído resultou em um pequeno aumento no excesso enantiomérico, em comparação com a reação utilizando-se o *p*-tolualdeído (reação 1 vs 3). Quando se empregou *p*-anisaldeído como eletrófilo, um pequeno aumento foi novamente observado, sendo o produto de arilação obtido em 80 % de *ee*.

No caso dos aldeídos com substituintes na posição *orto*, observaram-se efeitos diferenciados, que podem ser atribuídos à natureza estérica e de quelação (**Tabela 15** reações 4-6). Quando *o*-anisaldeído foi utilizado, obteve-se o produto de arilação com decréscimo nos níveis de indução de assimetria. Esses resultados podem ser atribuídos à natureza quelante do átomo de oxigênio (**Tabela 15**, reação 5). O *o*-Cl-benzaldeído não apresentou alterações nos níveis de enantiosseleção quando comparado com o mesmo substituinte na posição *para* (**Tabela 15**, reação 3

vs 6). Já a utilização do *o*-tolualdeído, forneceu o produto com ótimo rendimento e excelente excesso enantiomérico (reação 4).<sup>16c</sup>

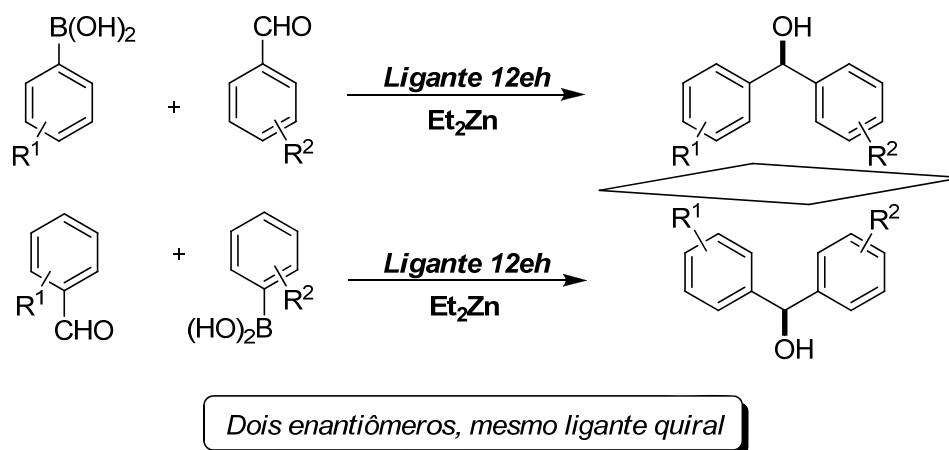
Uma possível aplicação, para os diarilmetanóis sintetizados, neste trabalho, encontra-se na síntese de moléculas biologicamente ativas, conforme mostrado no **Esquema 49**. O (*S*)-fenil-*o*-toluilm-etanol é o intermediário direto para síntese da (*S*)-orfenadrina, uma droga anticolinérgica de ação central, com propriedades antihistamínicas e de alívio da dor associada a contraturas musculares de origem traumática ou inflamatória. É também útil no tratamento das contraturas funcionais e discongênicas dos músculos voluntários.



**Esquema 49.** (*S*)-Ofenadrina: Composto farmacologicamente ativo.

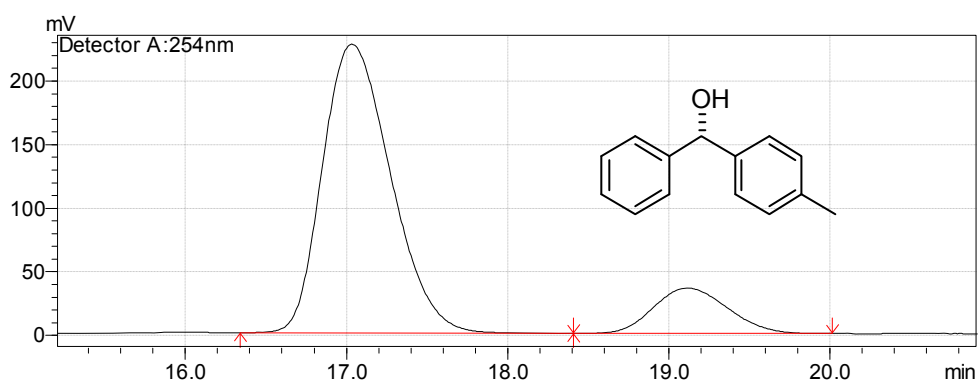
O desempenho da reação de adição enantiosseletiva de diferentes reagentes arilzínco, obtidos através da reação de troca boro-zinco, também foi estudado. Variou-se o grupamento ligado ao átomo de boro do ácido borônico **16a-c**, utilizando-se anéis aromáticos com grupamentos retiradores e doadores de elétrons na posição *para*. Os resultados podem ser vistos na **Tabela 15**, (reações 7 e 8). Verificou-se que a reação que emprega ácido borônico, contendo grupamento doador de elétrons (**16b**, *p*-MePh), apresentou uma redução no excesso enantiomérico em relação ao obtido com ácido fenilborônico (reação 1 vs 7). Quando se empregou um grupo retirador de elétrons (**16c**, *p*-Cl), ligado ao anel aromático, um decréscimo no ee foi observado novamente, sendo que o produto de arilação foi obtido com 88 % de rendimento e 51 % excesso enantiomérico (reação 8).

Com base nos resultados, observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que ambos os enantiômeros de um mesmo composto podem ser obtidos utilizando-se o mesmo ligante quiral, apenas pela escolha adequada dos substituintes do ácido borônico e do aldeído (**Esquema 50**).

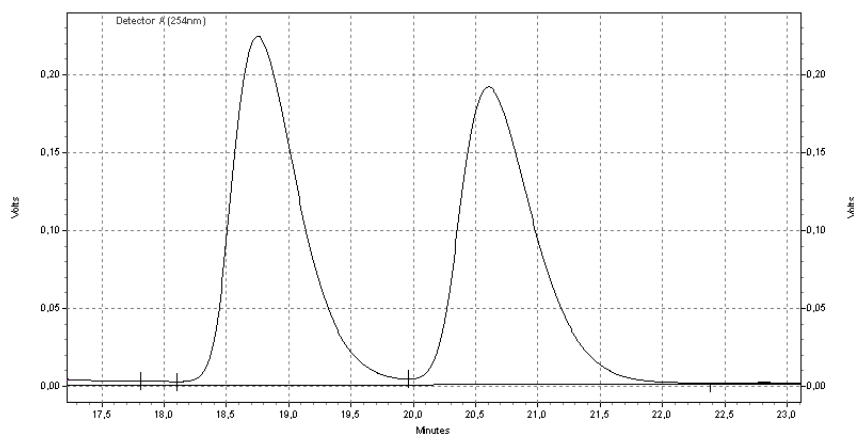


**Esquema 50.** Síntese dos diarilmetanóis.

Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos. Utilizando-se a técnica de CLAE com coluna quiral CHIRALCEL OD<sup>®</sup>, CHIRALCEL OD-H<sup>®</sup> e CHIRALPAK AD-H<sup>®</sup>, empregando como fase móvel uma mistura de hexano:iso-propanol e um detector de UV com um comprimento de onda de 254 nm. Na **Figura 32**, observa-se o cromatograma do produto de arilação obtido na reação de adição assimétrica de grupamentos arila ao *p*-tolualdeído na presença do ligante **12eh**. O cromatograma do padrão racêmico encontra-se na **Figura 33**.



**Figura 32.** Cromatograma da arilação enantiosseletiva de aldeídos na presença do ligante **12eh**.



**Figura 33.** Cromatograma do padrão racêmico da arilação enantiosseletiva de aldeídos.

Esses padrões foram preparados via adição de brometos de arilmagnésio aos aldeídos correspondentes, conforme mostrado no **Esquema 51**.



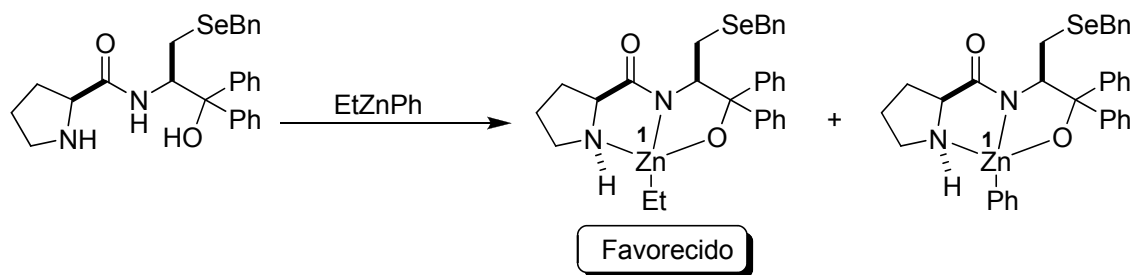
**Esquema 51.** Reação de preparação dos padrões racêmicos.

Apesar do mecanismo desta reação ainda não ser conhecido, propusemos uma espécie ativa, que poderia estar envolvida no estado de transição (**Figura 34**). Essas proposições, estão baseadas em estudos desenvolvidos pelos grupos de pesquisa de Bolm e Pericàs, para a reação de adição enantiosseletiva da espécie mista de zinco (PhZnEt), gerada *in situ* a partir da mistura de dietilzinco com ácido borônico.<sup>63</sup>

Acredita-se que, no estado de transição, durante a reação de adição de grupamentos arila a aldeídos, ocorra uma complexação inicial entre uma molécula de ArZnEt com pares de elétrons livres do ligante. No caso, os átomos de nitrogênio do anel pirrolidínico e da amida e oxigênio, levando à formação de um complexo tridentado<sup>102</sup> em que o átomo de zinco encontra-se em um estado tetra coordenado<sup>103</sup> (**Figura 34**).

<sup>102</sup> (a) Yang, X.-F.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1670. (b) Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Vinu, A.; Ariga, K.; Velmathi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1731.

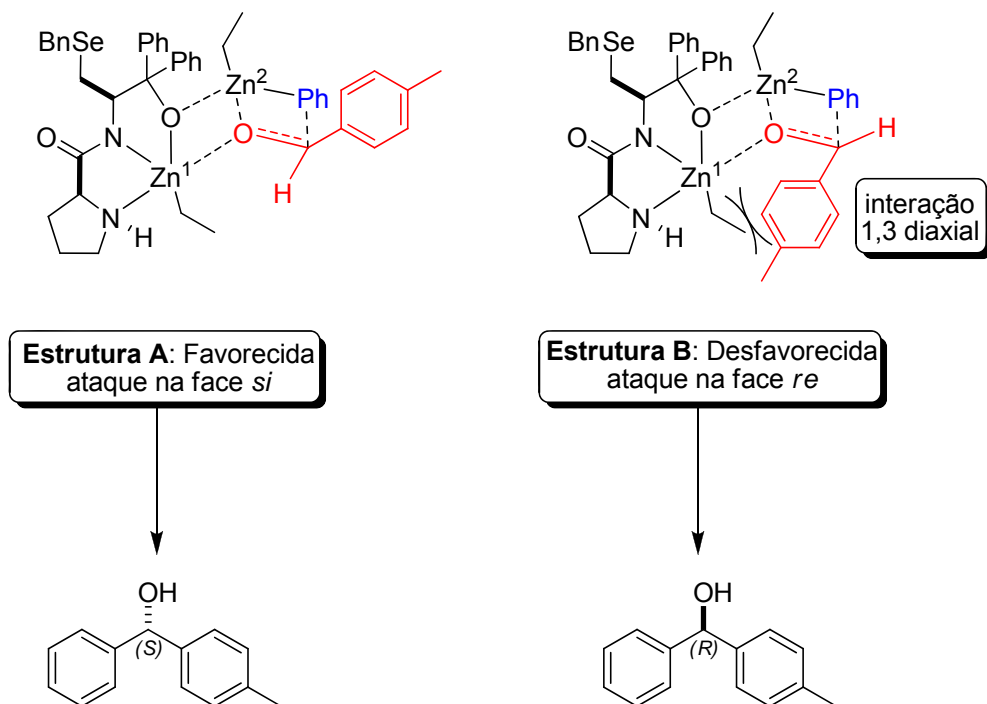
<sup>103</sup> Corey, E. J.; Yuen, P.-W.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784.



**Figura 34.** Provável espécie ativa.

Em seguida, o zinco que está deficiente de elétrons se complexaria com o oxigênio da carbonila do aldeído. Assim outra molécula de  $\text{ArZnEt}$  se complexaria com o oxigênio do ligante **12eh**, aumentando a nucleofilicidade do grupo arila (**Figura 35**).

Ocorreria, desse modo, a formação de um intermediário composto por quatro ciclos, envolvendo dois anéis de cinco membros e dois anéis de quatro membros. O primeiro anel de cinco membros seria formado pelo átomo de Zn-1 complexado entre os dois átomos de nitrogênio pertencentes ao ligante. Já o outro anel de cinco membros seria formado pelo Zn-1 complexado entre o nitrogênio da ligação amida e o oxigênio. Um dos ciclos de quatro membros seria formado pelos átomos de Zn-1 e Zn-2 complexados com os oxigênios do aldeído e do ligante quiral. Já o outro anel de quatro membros seria formado pelo átomo de Zn-2, grupo arila a ser transferido e molécula do aldeído. Sendo assim a interação entre os átomos de Zn-2 e o oxigênio da molécula do aldeído levaria a uma grande redução na energia dos estados de transição propostos.



**Figura 35.** Estados de transição propostos para a arilação de aldeídos na presença do ligante quiral **12eh**.

Com isso, o átomo de Zn-1 atuaria como ácido de Lewis, aumentando a eletrofilicidade sobre o átomo de carbono do aldeído. Identifica-se também, que a estrutura **A** é favorecida sobre a estrutura **B**, na qual há interações repulsivas 1,3-diaxiais entre o grupamento arila do aldeído e o grupo etila, ligado ao átomo de Zn-1. Dessa forma, o grupamento arila ligado ao átomo de Zn-2 migraria para o carbono carbonílico, formando os álcoois secundários, que de acordo com a estrutura **A** da (**Figura 35**), levaria à formação preferencial do álcool de configuração (S). De fato, observou-se experimentalmente a formação preferencial do enantiômero (S).

---

Considerações Finais e Conclusões

---



## CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

Uma série de calcogenetos derivados de peptídeos quirais foi preparada, mediante uma rota sintética simples e eficiente, através de uma reação de acoplamento entre o aminoácido *N*-Boc-*L*-prolina e um calcogeno aminoéster. É interessante ressaltar que aminoácidos bem como os diferentes reagentes de Grignard e NaBH<sub>4</sub> foram empregados como fonte de diversidade estrutural na preparação dos mesmos. Essa estratégia, portanto, permitiu a preparação de uma série de compostos, com variações programadas nos substituintes, o que conferiu aos mesmos um caráter altamente modular. Cabe salientar que essa flexibilidade na introdução e modificação de substituintes, visando à preparação de uma série, de compostos é de fundamental importância para uma otimização sistemática da estrutura de novos catalisadores quirais.

Os calcogenetos derivados de peptídeos, posteriormente foram empregados como organocatalisadores em reações de adição aldólica entre cetonas e aldeídos. Estudos detalhados da atividade catalítica dos organocatalisadores foram realizados e observou-se que os catalisadores contendo enxofre tiveram um desempenho superior quando relacionados com seu análogo de selênio. O calcogeneto derivado de peptídeo **12ah** mostrou ser um excelente organocatalisador para a reação de adição aldólica, fornecendo os respectivos produtos de adição em bons rendimentos e excessos enantioméricos de até 94 %. Esse organocatalisador também se mostrou eficiente frente à reação de adição aldólica entre a cicloexanona e o *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldeído, levando ao produto, em excelente rendimento, e a bons níveis de diastéreo- e enantiosseleção.

Devido ao sucesso obtido com esses compostos na reação de adição aldólica, os melhores catalisadores também foram aplicados como ligantes quirais em reações de arilação de aldeídos via ácidos borônicos. Estudos da atividade catalítica mostraram que o ligante contendo selênio teve desempenho superior quando relacionado com seus respectivos análogos de enxofre e oxigênio. O ligante **12eh** mostrou-se muito eficiente, também, catalisando as reações de arilação via

ácidos borônicos a aldeídos fornecendo os respectivos álcoois em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos de até 91 %.

Os calcogenetos derivados de peptídeos mostraram serem moléculas extremamente versáteis. A sua estrutura modular, possibilitou sua aplicação como catalisadores em diferentes áreas da catálise assimétrica (organocatálise e catálise metálica). Dado o sucesso obtido com essa classe de compostos nessas reações, é pertinente considerar-se que os mesmos possuem um grande potencial para estudos futuros na área de catálise assimétrica, na qual poderiam atuar como catalisadores quirais em outras reações.

Como última consideração, cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta tese resultou na produção de dois artigos, submetidos em periódicos de nível internacional, estando os dois já publicados.

---

***Capítulo 3***

Parte Experimental

---

### 3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY e RMN 2D-HETCOR foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM) e Varian Mercury na frequência de 300 MHz (Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO } d_6$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ). Entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### 3.1.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Os excessos enantioméricos dos produtos de adição aldólica e da adição de arilzinco via ácidos borônicos foram determinados empregando-se cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC), modelo: Shimadzu, SCL - 10 Avp, equipado com coluna de fase estacionária quiral Daicel Chiracel OD-H e OD e Daicel Chiralpak AD-H e detector de UV visível no Departamento de Química -UFSM.

#### 3.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

### 3.1.4 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m<sup>3</sup>/ h.

### 3.1.5 Polarímetro

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elemer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 1 dm de comprimento. Os experimentos foram realizados no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Porto Alegre.

### 3.1.6 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>104</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e o clorofórmio foram destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob peneira molecular. Tolueno foi destilado sob sódio metálico. Éter etílico foi destilado sob hidróxido de potássio e armazenado sob sódio metálico.

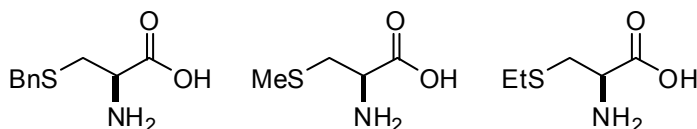
As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

<sup>104</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em "Purification of Laboratory Chemicals", 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

## 3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

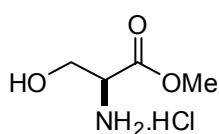
### 3.2.1 Procedimento Geral para a Alquilação do Enxofre do Aminoácido Cloridrato de (*L*)-cisteína (1a-c)



Em balão de 1 boca, munido de agitação magnética, dissolveram-se o cloridrato de (*L*)-cisteína (82 mmol, 14,4g) em solução aquosa de NaOH 4 mol.L<sup>-1</sup> (50 mL). A solução tornou-se incolor. Em seguida, adicionou-se etanol 95 % (100 mL), o que tornou a solução turva. Após adicionou-se o haleto apropriado (90 mmol). Em seguida sob agitação a solução tornou-se incolor novamente. No decorrer da agitação, a mistura passou a ter consistência leitosa. Cessada a agitação após 30 min. constatou-se que a mistura reacional apresentou um pH igual a 11. Acidificou-se a solução até pH 6, por adição de HCl concentrado. Na sequência a mistura reacional repousou na geladeira por uma noite. Após, filtrou-se o precipitado formado lavando-se o mesmo com uma mistura de H<sub>2</sub>O, EtOH e EtO<sub>2</sub> (1:1:1).

Os aminoácidos alquilados **1a-c** foram obtidos em bons rendimentos e utilizados posteriormente sem purificação.

### 3.2.2 Cloridrato de (*S*)-2-amino-3-hidroxi propanoato de metila (**3**)<sup>105</sup>

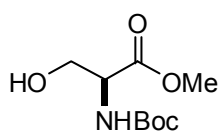


Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (75 mL) adicionou-se, lentamente a 0 °C, cloreto de tionila (7,5 mL, 100 mmol). Em seguida, adicionou-se a *L*-serina (10,5 g, 100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, deixou-se a mistura em repouso por 8 h, evaporou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com uma mistura MeOH / éter etílico, lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

Rendimento 95 %;  $[\alpha_D]^{20} = + 3,4$  ( $c = 4$ , CH<sub>3</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta = 8,56$  (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 4,06 (t,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 3,82 (sl, 2H); 3,73 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 168,36$ ; 59,34; 54,30; 52,63.

<sup>105</sup> Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 1837.

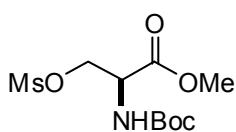
### 3.2.3 (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi propanoato de metila (4)



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo o cloridrato do éster metílico da *L*-serina **3** (6,22 g, 40 mmol) solubilizado numa mistura de 1,4-dioxano (80 mL) e solução aquosa 1 mol.L<sup>-1</sup> de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL), adicionou-se, lentamente a 0 °C, carbonato de di-terc-butila Boc<sub>2</sub>O (9,40 mL, 40 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob agitação por 2 h. Evaporou-se até que o 1,4-dioxano fosse quase totalmente removido. Após, diluiu-se a mistura resultante em acetato de etila (80 mL) e acidificou-se com HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup> até pH 3-4. Extraiu-se a mistura com acetato de etila. Após, as fases orgânicas foram unidas e lavadas com solução saturada de NaCl, e secas com MgSO<sub>4</sub>. Evaporou-se o solvente à pressão reduzida resultando num óleo incolor, o qual não necessitou purificação posterior.

Rendimento 90 %;  $[\alpha_D]^{20} = +5,3$  ( $c = 4$ , CH<sub>3</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta = 5,70$  (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 4,38-4,26 (m, 1H); 4,00-3,82 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,44 (s, 1H); 1,45 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta = 171,50$ ; 155,80; 80,30; 63,40; 55,70; 52,60; 28,30.

### 3.2.4 (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilsulfoniloxi propanoato de metila (5) <sup>106</sup>

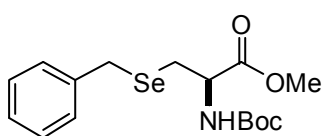


Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, contendo *N*-Boc éster metílico da *L*-serina **4** (2,19 g, 10 mmol) solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), adicionou-se Et<sub>3</sub>N (1,70 mL, 12 mmol). Posteriormente, adicionou-se, durante 30 min a 0 °C, uma solução de cloreto de mesila (0,90 mL, 12 mmol) dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Evaporou-se o solvente a pressão reduzida, o sólido resultante foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a mistura foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> 5% (50 mL) e após com solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação posterior do produto por coluna cromatográfica em gel de sílica, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente, forneceu o composto **5**.

<sup>106</sup> Floquet, N.; Leroy, S.; Muzard, M.; Guillerm, G.; Behr, J. B. *Letters in Design & Discovery* **2005**, 2, 579.

Rendimento 76 %;  $[\alpha_D]^{24} = -3,5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 5,49$  (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 4,62-4,46 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 1,46 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 169,08$ ; 155,03; 80,67; 68,91; 53,01; 37,38; 31,13; 28,18.

### 3.2.5 Preparação do (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(benzilseleno)propanoato de metila (6)



Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, munido de agitação magnética, adicionou-se, borohidreto de sódio (0,380 g, 10,0 mmol) à uma solução do disseleneto de benzila (3,40 g, 10,0 mmol) em THF (50 mL). Etanol seco (15 mL) foi então adicionado gota a gota e a solução transparente formada foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se lentamente uma solução do mesilato **5** (5,94 g, 10,0 mmol) em THF (20 mL). Agitou-se à temperatura ambiente por 24 h e solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) foi adicionada e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia por coluna com sílica flash eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

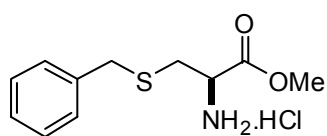
Rendimento= 62 %;  $[\alpha_D]^{20} = +13,0$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,29$ -7,19 (m, 5H); 5,29 (sl, 1H); 4,66-4,54 (m, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,95-2,85 (m, 1H); 1,45 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 171,58$ ; 155,05; 138,67; 128,84; 128,54; 126,91; 80,10; 53,36; 52,47; 28,27; 27,85; 25,87. HRMS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Se} + \text{Na}^+$  396,0684; encontrado 396,0683.

### 3.2.6 Procedimento Geral para Síntese dos Aminoésteres (7a-d)

Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, contendo MeOH seco (75 mL) adicionou-se, lentamente a 0 °C, cloreto de tionila (7,5 mL, 100 mmol). Em seguida, adicionou-se o *L*-aminoácido cisteína alquilado (**1a-c**) ou a *L*-metionina (100 mmol) de uma só vez. Após total dissolução do aminoácido, deixou-se a mistura em repouso por 8 h, evaporou-se o solvente. Recristalizou-se o produto com uma mistura MeOH / éter etílico, lavando-se os cristais obtidos com éter etílico.

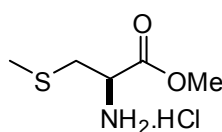


**Cloridrato de (R)-2-amino-3-(benziltio) propanoato de metila (7a)**



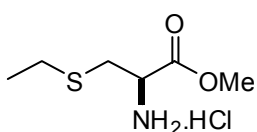
Rendimento: 85 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 8,91 (sl, 2H); 7,32-7,22 (m, 5H); 4,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H); 3,82 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,18 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 168,68; 137,37; 129,17; 128,54; 127,21; 53,46; 52,79; 36,46; 31,26.

**Cloridrato de (R)-2-amino-3-(metiltio) propanoato de metila (7b)**



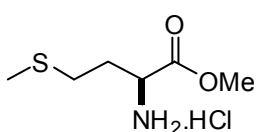
Rendimento: 80 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 8,84 (sl, 2H); 4,48 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,27 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 2,21 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 168,68; 53,47; 52,56; 34,08; 16,18.

**Cloridrato de (R)-2-amino-3-(etiltio) propanoato de metila (7c)**



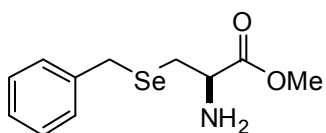
Rendimento: 90 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 8,82 (sl, 2H); 4,49 (sl, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H); 2,66 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 168,03; 53,28; 52,75; 31,19; 26,38; 14,39.

**Cloridrato de (S)-2-amino-4-(metiltio) butanoato de metila (7d)**



Rendimento: 95 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 8,83 (sl, 2H); 4,39 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 2,87-2,66 (m, 2H); 2,47-2,33 (m, 2H); 2,13 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ = 169,73; 53,34; 52,06; 29,52; 29,32; 15,08.

**3.2.7 (R)-2-(amino)-3-(benzilseleno) propanoato de metila (7e)**

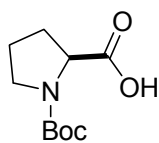


Em um balão de uma boca, munido de agitação mecânica adicionou-se ácido trifluoracético (TFA) (2 mL/mmol), lentamente, a uma solução do composto **6** (3,21 g, 8,64 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) a 0 °C. Agitou-se o sistema a esta temperatura por 10

minutos e após 4 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o TFA foi carregado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). Logo após foi adicionado a mistura resultante  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 g/mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). Agitou-se por 4 h à temperatura ambiente e então os sólidos foram separados por filtração. O filtrado foi evaporado e seco sob vácuo e utilizado para a síntese dos derivados de peptídeos contendo selênio **9**.

Rendimento: 90 %;  $[\alpha_D]^{20} = + 10,0$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,29$ - $7,26$  (m, 5H);  $3,81$ - $3,78$  (s, 2H);  $3,71$  (s, 3H);  $3,64$ - $3,58$  (m, 1H);  $2,85$  (dd,  $J^1 = 12,7$  Hz,  $J^2 = 4,8$  Hz, 1H)  $2,78$ - $2,72$  (m, 1H);  $1,69$  (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 174,37$ ;  $138,85$ ;  $128,76$ ;  $128,44$ ;  $126,75$ ;  $54,93$ ;  $52,05$ ;  $28,88$ ;  $27,67$ . HRMS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Se} + \text{H}^+$  274,0341; encontrado 274,0343.

### 3.2.8 (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico (8)



Em um balão de uma boca, munido de agitação magnética, adicionou-se o aminoácido *L*-prolina (6,9 g, 60 mmol), dioxano (120 mL), uma solução de bicarbonato de sódio  $1 \text{ mol.L}^{-1}$  em (60 mL) de água deionizada. Em seguida, o sistema foi resfriado a  $0^\circ\text{C}$  e adicionou-se lentamente carbonato de di-terc-butila ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (14,38 g, 66 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e o produto foi diluído em AcOEt e acidificado com  $\text{HCl}$   $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$  até pH 2 - 3, após extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3 x 70 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vácuo.

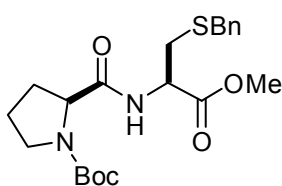
Rendimento: 98 %;  $[\alpha_D]^{20} = - 60,0$  ( $c = 1$ , AcOH). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 11,56$  (sl, 1H);  $4,37$ - $4,22$  (m, 1H);  $3,60$ - $3,33$  (m, 2H);  $2,31$ -  $1,85$  (m, 4H);  $1,45$  (d, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 178,64$ ;  $176,44$ ;  $155,56$ ;  $153,89$ ;  $80,76$ ;  $80,28$ ;  $58,85$ ;  $46,72$ ;  $46,23$ ;  $30,71$ ;  $29,06$ ;  $28,28$ ;  $28,14$ ;  $24,19$ ;  $23,54$ .

### 3.2.9 Procedimento geral para síntese dos calcogeno peptídeos (9a-g)

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e resfriado a  $0^\circ\text{C}$ , adicionou-se solução de *N*-metil morfolina (0,505 g, 5,0 mmol) em  $\text{CHCl}_3$  (2,5 mL) à uma solução de *N*-Boc-*L*-prolina (1,07 g, 5,0 mmol) em  $\text{CHCl}_3$  (20 mL). Agitou-se a mistura por 15 min a essa temperatura e então adicionou-se cloroformiato de etila

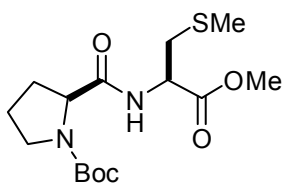
(0,54 g, 5,0 mmol) solubilizado em  $\text{CHCl}_3$  (2,5 mL). Manteve-se a agitação por mais 30 min e adicionou-se o éster derivado do calcogeno aminoéster (5,0 mmol), seguido de mais um equivalente de *N*-metil morfolina (0,505 g, 5,0 mmol) em  $\text{CHCl}_3$  (2,5 mL). Agitou-se por mais 1 h a 0 °C e por 24 h à temperatura ambiente. Após esse tempo, diluiu-se a mistura reacional com  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) e lavou-se, subsequentemente, com solução aquosa de NaOH 1 mol.L<sup>-1</sup> (2 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), solução aquosa de HCl 1 mol.L<sup>-1</sup> (2 x 10 mL) e novamente com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). Secou-se a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e removeu-se o solvente sob vácuo. Quando necessário, purificou-se o produto bruto por cromatografia *flash* eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

**(S) - 2- [(R) - 3- (benziltio) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (9a)**



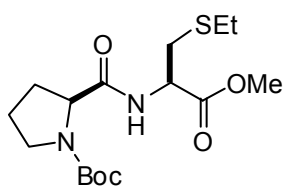
Rendimento: 90 %; RMN <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 7,29 (s, 5H); 4,80-4,77 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,72-3,70 (m, 5H); 3,46 (sl, 2H); 2,98-2,72 (m, 2H); 2,27-1,90 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).  
 RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 172,20; 170,92; 155,11; 137,77; 128,88; 128,50; 127,14; 80,54; 60,61; 52,29; 51,71; 47,03; 36,65; 33,84; 29,57; 28,35; 24,08.

**(S) - 2- [(R) - 3- (metiltio) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (9b)**



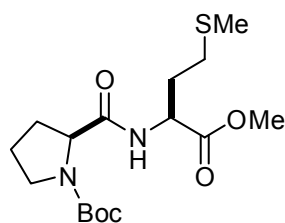
Rendimento: 85 %; RMN <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 4,79-4,75 (m, 1H); 4,31-4,29 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,44 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H); 2,93 (dd,  $J^1$  = 13,9 Hz,  $J^2$  = 5,2 Hz, 1H); 2,89 (dd,  $J^1$  = 13,8 Hz,  $J^2$  = 6,0 Hz, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,96-1,84 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 172,27; 170,95; 155,08; 80,59; 60,58; 52,25; 51,73; 46,99; 36,58; 29,54; 28,30; 24,03; 15,90.

**(S) - 2- [(R) - 3- (etiltio) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *tert*-butila (9c)**



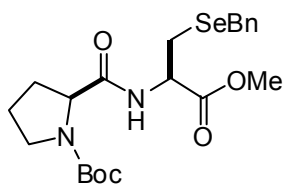
Rendimento: 80 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ = 4,79-4,77 (m, 1H); 4,36-4,26 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,03 (dd, *J*<sup>1</sup> = 13,9 Hz, *J*<sup>2</sup> = 5,1 Hz, 1H); 2,91 (dd, *J*<sup>1</sup> = 13,9 Hz, *J*<sup>2</sup> = 5,1 Hz, 1H); 2,52 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,35-1,87 (m, 4 H); 1,48 (s, 9H); 1,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 172,20; 170,88; 155,11; 80,51; 60,59; 52,18; 51,94; 46,94; 33,87; 29,50; 28,27; 26,35; 23,97; 14,49.

**(S) - 2- [(S) - 1- metoxi 4- (metiltio) - 1- oxobutan- 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *tert*-butila (9d)**



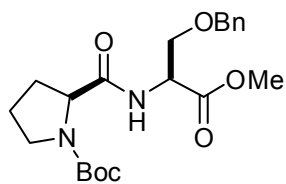
Rendimento: 88 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 4,68-4,63 (m, 1H); 4,28-4,25 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,44-3,42 (m, 2H); 2,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,24 (sl, 1H); 2,19-2,10 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,02-1,83 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 172,15; 171,97; 155,30; 80,56; 60,49; 52,18; 51,66; 47,07; 32,04; 30,07; 29,11; 28,37; 24,23; 15,40.

**(S) - 2- [(R) - 3- (benzilseleno) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *tert*-butila (9e)**



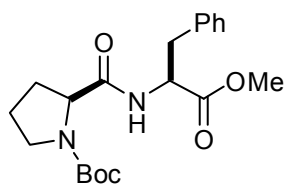
Rendimento: 80 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7,29-7,19 (m, 5H); 4,87-4,78 (m, 1H); 4,33-4,24 (m, 1H); 3,79-3,77 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,45-3,36 (m, 2H); 3,00-2,81 (m, 2H); 2,30-1,85 (m, 4H); 1,47 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 172,00; 170,86; 155,01; 138,66; 128,78; 128,40; 126,76; 80,38; 61,46; 52,18; 51,99; 46,93; 29,22; 28,28; 27,72; 25,71; 24,02.

**(S) - 2- [(S) - 3- (benziloxi) - 1- metoxi - 1- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (9f)**



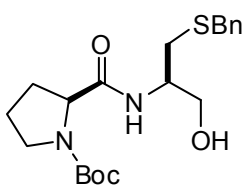
Rendimento: 85 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7,33-7,23 (m, 5H), 4,73-4,70 (m, 1H); 4,52-4,45 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 3,85 (dd,  $J^1 = 9,5$  Hz,  $J^2 = 3,6$  Hz, 1H), 3,72 (s, 3H); 3,68 (dd,  $J^1 = 9,5$  Hz,  $J^2 = 3,6$  Hz, 1H); 3,42 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 2,17 (sl, 1H); 2,05-2,03 (m, 1H); 1,86-1,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 172,17; 170,27; 154,89; 137,62; 128,28; 127,66; 127,49; 80,33; 73,23; 69,73; 60,46; 52,66; 52,15; 46,91; 29,72; 28,24; 23,95.

**(S) - 2- [(S) - 1- metoxi - 1- oxo- 3- fenilpropan- 2- oxopropan- 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (9g)**



Rendimento: 85 %; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7,28-7,18 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 4,84 (q,  $J = 7,09$  Hz, 1H), 4,23 (d,  $J = 7,58$ , 1H); 3,69 (s, 3H); 3,36-3,25 (m, 2H); 3,17 (dd,  $J^1 = 13,9$  Hz,  $J^2 = 5,6$  Hz, 1H); 3,00 (dd,  $J^1 = 13,9$  Hz,  $J^2 = 7,1$  Hz, 1H); 2,09 (sl, 1H); 1,95-1,90 (m, 1H); 1,80-1,58 (m, 2H); 1,42 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 171,87; 171,57; 154,95; 136,04; 129,10; 128,34; 126,87; 80,44; 60,46; 52,96; 51,94; 46,82; 30,07; 28,27; 28,19; 23,82.

**3.2.10 Síntese do (S) - 2- [(R) - 1- (benzilíio) - 3- hidroxipropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11ai)**



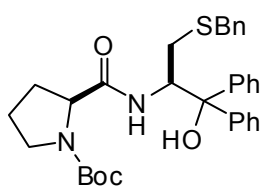
Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se o aminoéster **7a** (2,61 g, 10 mmol) e EtOH seco (40 mL). A esta suspensão adicionou-se, lentamente, NaBH<sub>4</sub> (1,52 g, 40 mmol) a 0 °C. Após a adição, refluxou-se a mistura reacional por 12 h. Em seguida, diluiu-se a mistura reacional com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) e uma solução saturada de NaCl (40 mL) foi adicionada. A fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e o solvente removido sob vácuo.

Rendimento: 76 %;  $[\alpha_D]^{20} = -100,4$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,31$ - $7,20$  (m, 5H); 4,24-4,21 (m, 1 H); 4,07-4,00 (m, 1H); 3,72 (s, 2 H); 3,67 (t,  $J = 4,9$  Hz, 2H); 3,41 (t,  $J = 4,9$  Hz, 2H); 2,68-2,56 (m, 3H); 2,18 (sl, 1H); 2,07-2,03 (m, 1H); 1,90-1,80 (m, 2H); 1,45 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 172,70$ ; 155,29; 138,08; 128,88; 128,49; 127,06; 80,60; 63,80; 60,92; 50,72; 47,11; 36,58; 32,66; 29,58; 28,39; 24,16. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  417,1824; encontrado 417,1815.

### 3.2.11 Procedimento Geral para Síntese dos *N*-Boc calcogenetos derivados de peptídeos (11)

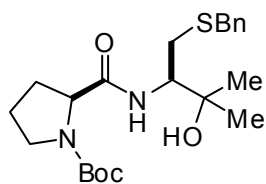
Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se  $\text{Et}_2\text{O}$  seco (15 mL),  $\text{Mg}^0$  (0,360g, 15 mmol) e haleto apropriado (15 mmol). Reagiu-se a mistura até total consumo do magnésio e então adicionou-se o aminoéster correspondente (3 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 24 h e então uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) foi adicionada e extraiu-se com  $\text{AcOEt}$  (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (70:30).

#### (*S*) - 2- [(*R*) - 3- (benziltio) - 1- hidroxí - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11ah)



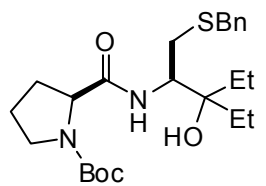
Rendimento: 88 %;  $[\alpha]^{20} = -177,8$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,47$ - $7,39$  (m, 4 H); 7,24-7,13 (m, 11 H); 4,85-4,79 (m, 1 H); 4,85-4,79 (m, 1H); 4,62 (s, 1H); 4,17-4,14 (m, 1H); 3,60 (s, 2 H); 3,32-3,19 (m, 2 H); 2,73-2,62 (m, 2H); 2,00-1,95 (m, 1H); 1,80-1,73 (m, 1H); 1,67-1,60 (m, 2H); 1,36 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 173,07$ ; 155,30; 145,63; 144,83; 138,26; 128,83; 128,42; 128,37; 128,15; 126,88; 125,74; 125,53; 80,73; 80,44; 60,64; 56,49; 46,87; 36,65; 32,33; 29,62; 28,32; 23,70. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  569,2450; encontrado 569,2443.

**(S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- hidroxi- 3- metilbutan - 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11aj)**



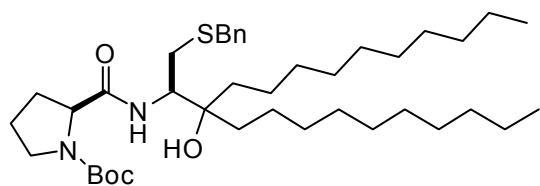
Rendimiento: 65 %;  $[\alpha_D]^{20} = -169,5$  ( $c = 1,08$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,30-7,18$  (m, 5H); 4,33-4,30 (m, 1H); 3,97-3,91 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,44-3,41 (m, 2H); 2,79 (dd,  $J^1 = 13,6$  Hz,  $J^2 = 3,7$  Hz, 1H); 2,50-2,44 (m, 1H); 2,39 (s, 1H); 2,09-1,81 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,17 (s, 3H); 1,14 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 172,82$ ; 155,37; 138,01; 128,93; 128,43; 126,99; 80,54; 72,76; 61,00; 56,09; 47,16; 36,29; 32,12; 29,61; 28,39; 27,49; 26,61; 24,06. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  445,2137; encontrado 445,2131.

**(S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- etil 3- hidroxipentan - 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11al)**



Rendimiento: 52 %;  $[\alpha_D]^{20} = -149,1$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,31-7,18$  (m, 5H); 4,32-4,30 (m, 1H); 4,10-4,03 (m, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,43-3,40 (m, 2H); 2,77 (dd,  $J^1 = 13,4$  Hz,  $J^2 = 3,7$  Hz, 1H); 2,54-2,48 (m, 1H); 2,27 (sl, 1H); 2,02-1,76 (m, 4H); 1,52-1,39 (m, 12H); 0,80 (q,  $J = 8,0$  Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 172,51$ ; 155,30; 138,10; 128,94; 128,42; 126,97; 80,43; 76,83; 61,07; 52,68; 47,14; 36,44; 31,99; 29,83; 28,37; 27,95; 27,66; 24,03; 7,57; 7,45. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  473,2450; encontrado 473,2444.

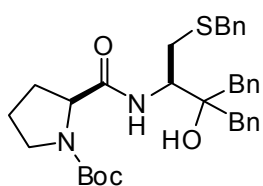
**(S) - 2- [(R) - 1- (benziltio) - 3- decil 3- hidroxitridecan - 2- ilcarbamoil] -pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11ak)**



Rendimiento: 45 %;  $[\alpha_D]^{20} = -128,8$  ( $c = 0,9$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,30-7,17$  (m, 5H); 4,32-4,30 (m, 1H); 4,03-3,98 (m, 1H); 3,69 (s, 2H); 3,42-3,40 (m, 2H); 2,74 (dd,  $J^1 = 13,4$  Hz,  $J^2 = 3,7$  Hz, 1H); 2,51-2,45 (m, 1H); 2,29 (sl, 1H); 2,05-1,79 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,24 (s, 34H); 0,88-0,85 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,

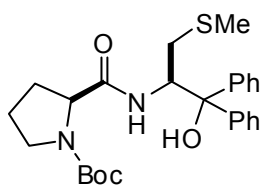
60 °C):  $\delta$  = 172,56; 155,35; 138,16; 128,98; 128,47; 127,02; 80,41; 76,64; 60,99; 53,42; 47,15; 36,43; 36,25; 35,94; 31,90; 32,02; 30,15; 30,19; 29,58; 29,44; 29,29; 28,47; 23,44; 23,33; 22,61; 13,94. HMRS  $m/z$  calcd para  $C_{40}H_{70}N_2O_4S + Na^+$  697,4954; encontrado 697,4958.

**(S) - 2- [(R) - 3- benzil 1- (benziltio) 3- hidroxi - 4- fenilbutan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11am)**



Rendimiento: 70 %;  $[\alpha_D]^{20} = -177,8$  ( $c = 1,1$ ,  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta$  = 7,26-7,14 (m, 15H); 4,32-4,31 (m, 1H); 4,18-4,12 (m, 1H); 3,60-3,52 (m, 2H); 3,40-3,38 (m, 2H); 2,88-2,65 (m, 6H); 2,47 (sl, 1H); 2,38-2,29 (m, 2H); 2,00-1,80 (m, 3H); 1,46 (s, 9H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta$  = 173,11; 155,59; 138,05; 136,79; 136,43; 130,98; 130,83; 128,93; 128,36; 128,24; 126,96; 126,71; 126,64; 80,61; 76,54; 61,01; 54,27; 47,21; 42,71; 36,07; 32,54; 29,39; 28,51; 24,20. HMRS  $m/z$  calcd para  $C_{34}H_{42}N_2O_4S + Na^+$  597,2763; encontrado 597,2757.

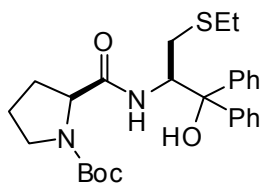
**(S) - 2- [(R) - 1- hidroxi 3- (metiltio) - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11bh)**



Rendimiento: 55 %;  $[\alpha_D]^{20} = -123,9$  ( $c = 1,1$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta$  = 7,51-7,49 (m, 4H); 7,29-7,22 (m, 4H); 7,18-7,12 (m, 2H); 4,90-4,85 (m, 1H); 4,75 (s, 1H); 4,16-4,13 (m, 1H); 3,33-3,19 (m, 2H); 2,78-2,68 (m, 2H); 1,99 (m, 4H); 1,84-1,52 (m, 3H); 1,37 (s, 9H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta$  = 173,10; 155,27; 145,60; 144,98; 128,42; 128,20; 127,00; 126,90; 125,79; 125,52; 80,84; 80,46; 60,66; 56,75; 46,90; 35,18; 29,13; 28,32; 23,71; 16,10. HMRS  $m/z$  calcd para  $C_{26}H_{34}N_2O_4S + Na^+$  493,2137; encontrado 493,2131.

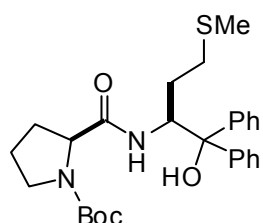


**(S) - 2- [(R) - 3- (etiltio) - 1- hidroxí 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11ch)**



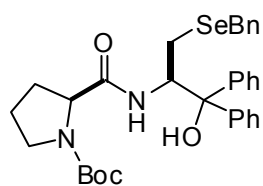
Rendimiento: 60 %;  $[\alpha_D]^{20} = -107,1$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,50$  (d,  $J = 7,4$  Hz, 4H); 7,29-7,22 (m, 4H); 7,18-7,11 (m, 2H); 4,88-4,84 (m, 2H); 4,16-4,13 (m, 1H); 3,30-3,20 (m, 2H); 2,81-2,71 (m, 2H); 2,46-2,37 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,84-1,73 (m, 1H); 1,70-1,58 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,08 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 173,07$ ; 155,23; 145,60; 145,04; 128,39; 128,17; 126,97; 126,86; 125,72; 125,50; 80,88; 80,44; 60,62; 56,98; 46,88; 32,29; 29,25; 28,31; 26,46; 23,66; 14,42. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  507,2293; encontrado 507,2291.

**(S) - 2- [(S) - 1- hidroxí 4- (metiltio) - 1,1- difenilbutan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11dh)**



Rendimiento: 65 %;  $[\alpha_D]^{20} = -127,9$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,57$ -7,51 (m, 4H); 7,29-7,11 (m, 6H); 4,91-4,82 (m, 2H); 4,06-4,04 (m, 1H); 3,28-3,16 (m, 2H); 2,60-2,44 (m, 2H); 2,13-2,04 (m, 1H); 1,89 (s, 3H); 1,79-1,59 (m, 4H); 1,42 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 173,40$ ; 155,22; 146,33; 145,07; 128,30; 128,07; 126,85; 126,65; 125,74; 125,64; 80,70; 80,51; 60,67; 57,04; 46,97; 31,26; 29,27; 28,41; 27,85; 23,72; 14,94. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{Na}^+$  507,2293; encontrado 507,2287.

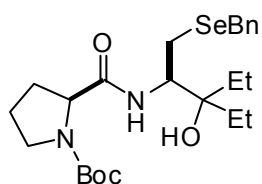
**(S) - 2- [(R) - 3- (benzilseleño) - 1- hidroxí - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11eh)**



Rendimiento: 50 %;  $[\alpha_D]^{20} = -127,1$  ( $c = 1,6$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,47$ -7,42 (m, 4H); 7,27-7,10 (m, 11H); 4,86-4,81 (m, 1H); 4,53 (s, 1H); 4,15 (dd,  $J^1 = 8,3$  Hz,  $J^2 = 2,2$  Hz, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,32-3,25 (m, 1H); 3,22-3,17 (m, 1H); 2,82-2,69 (m, 2H); 2,01-1,94 (m, 1H); 1,83-1,53 (m, 3H); 1,37 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$

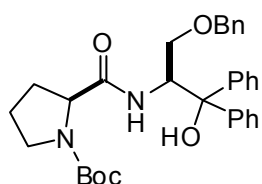
(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 60 °C):  $\delta$  = 172,98; 155,30; 145,70; 144,91; 139,25; 128,84; 128,46; 128,43; 128,18; 126,97; 126,92; 126,65; 125,80; 125,67; 80,96; 80,49; 60,66; 57,35; 46,93; 28,49; 28,39; 27,85; 25,06; 23,78. HMRS  $m/z$  calcd para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se + H<sup>+</sup> 595,2075; encontrado 595,2050.

**(S) - 2- [(R) - 1- (benzilseleno) - 3- etil 3- hidroxipentan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11el)**

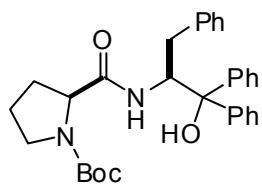


Rendimiento: 67 %;  $[\alpha_D]^{20}$  = -144,8 ( $c$  = 0,6; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 55 °C):  $\delta$  = 7,30-7,17 (m, 5H); 4,31 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 4,07 (sl, 1H); 3,80-3,73 (m, 2H); 3,43-3,36 (m, 2H); 2,77 (dd,  $J^1$  = 12,5 Hz,  $J^2$  = 3,8 Hz, 1H); 2,62 (t,  $J$  = 9,6 Hz, 1H); 2,26 (sl, 1H); 2,09-2,04 (m, 1H); 1,98-1,83 (m, 2H); 1,52-1,45 (m, 13H); 0,80 (q,  $J$  = 7,3 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C):  $\delta$  = 172,37; 155,35; 139,08; 128,94; 128,44; 126,70; 80,50; 77,09; 61,04; 53,15; 47,18; 29,62; 28,39; 28,00; 27,63; 27,56; 24,84; 24,06; 7,62; 7,52. HMRS  $m/z$  calcd para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Se + Na<sup>+</sup> 521,1894; encontrado 521,1897.

**(S) - 2- [(S) - 3- (benziloxi) - 1- hidroxi - 1,1- difenilpropan - 2- ilcarbamoil] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11fh)**



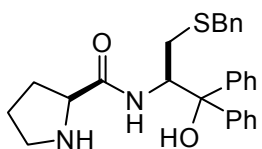
Rendimiento: 83 %;  $[\alpha_D]^{20}$  = -144,5 ( $c$  = 0,66; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 55 °C):  $\delta$  = 7,49-7,46 (m, 4 H); 7,27-7,10 (m, 11 H); 5,07 (m, 1 H); 4,94 (s, 1H); 4,34-4,22 (m, 2H); 4,09-4,06 (m, 1H); 3,70-3,56 (m, 2 H); 3,37-3,34 (m, 2H); 1,78-1,68 (m, 4H); 1,30 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C):  $\delta$  = 172,17; 154,60; 145,59; 144,50; 136,89; 128,43; 128,32; 128,05; 127,94; 127,68; 126,77; 126,68; 125,31; 124,96; 80,82; 79,92; 73,97; 71,40; 60,47; 53,77; 46,73; 29,86; 28,20; 23,76. HMRS  $m/z$  calcd para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + Na<sup>+</sup> 553,2678; encontrado 553,2572.

**(S) - 2- [(S) - 1- hidroxi - 1,1,3- trifenilpropan - 2- ilcarbamoi] - pirrolidino - 1- carboxilato de *terc*-butila (11gh)**

Rendimento: 80 %;  $[\alpha_D]^{20} = -90,0$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,59-7,54$  (m, 5H); 7,32-7,06 (m, 10H); 4,98-4,94 (m, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,05-4,02 (m, 1H); 3,21-3,14 (m, 1H); 2,99-2,81 (m, 3H); 1,77-1,76 (m, 1H); 1,64-1,59 (m, 1H); 1,52-1,42 (m, 2H); 1,35 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 172,62$ ; 155,38; 146,02; 145,23; 139,17; 129,18; 128,36; 128,25; 128,13; 126,85; 126,77; 126,16; 125,84; 125,66; 80,99; 80,39; 60,74; 59,07; 46,83; 35,66; 28,77; 28,32; 27,43. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}^+$  523,2573; encontrado 523,2570.

**3.2.12 Procedimento geral para síntese dos  $\beta$ -prolilaminoálcoois (12)**

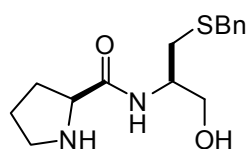
Em um balão de uma boca, munido de agitação mecânica adicionou-se ácido trifluoracético (TFA) (2 mL/mmol), lentamente, a uma solução dos *N*-Boc calcogeno peptídeos (1 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a 0 °C. Agitou-se o sistema a esta temperatura por 10 min e após 4 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob evaporação a pressão reduzida e o TFA foi carregado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL). Logo após foi adicionado a mistura resultante  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 g/mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL). Agitou-se por 4 h à temperatura ambiente e então os sólidos foram separados por filtração. O filtrado foi evaporado e seco sob vácuo e quando necessário, purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna com sílica *flash* eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (50:50).

**(S)- N- [(R)- 3- (benziltio) - 1- hidroxi - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2- carboxamida (12ah)**

Rendimento: 97 %;  $[\alpha_D]^{20} = -92,3$  ( $c = 1,4$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 8,20$  (d,  $J = 4,2$  Hz, 1 H); 7,47 (m, 4 H); 7,17 (m, 11 H); 5,97 (sl, 1 H); 4,59 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 3,58 (s, 2 H); 3,47 (m, 1 H); 2,93 (m, 1 H); 2,78 (m, 1 H); 2,62 (m, 2 H); 1,85 (m, 1 H); 1,44 (m, 2 H); 1,27 (m, 1 H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 175,08$ ; 146,17; 144,74; 138,34; 128,77; 128,42; 128,29; 127,93; 126,88; 126,78; 126,61; 125,70;

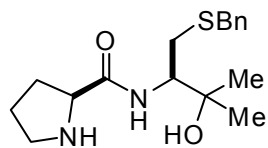
125,56; 80,62; 60,46; 57,86; 46,99; 36,71; 31,93; 30,43; 25,47. HMRS  $m/z$  calcd para  $C_{27}H_{30}N_2O_2S + H^+$  447,2106; encontrado 447,2098.

**(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- hidroxipropan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida (12ai)**



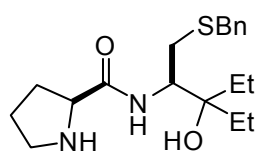
Rendimento: 60 %;  $[\alpha_D]^{20} = -64,5$  ( $c = 2,4$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,90$  (sl, 1H); 7,31-7,19 (m, 5H); 3,98-3,97 (m, 1H); 3,78-3,66 (m, 5H); 2,96 (sl, 4H); 2,69-2,57 (m, 2H); 2,17-2,09 (m, 1H); 1,99-1,92 (m, 1H); 1,73-1,72 (m, 2H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 175,31$ ; 138,12; 128,90; 128,51; 127,08; 64,31; 60,74; 50,99; 47,18; 36,67; 32,81; 30,75; 25,96. HMRS  $m/z$  calcd para  $C_{15}H_{22}N_2O_2S + H^+$  295,1480; encontrado 295,1470.

**(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- hidroximetilbutan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida (12aj)**



Rendimento: 65 %;  $[\alpha_D]^{20} = -153,7$  ( $c = 1,1$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,85$ -7,83 (m, 1H); 7,31-4,19 (m, 5H); 3,84-3,70 (m, 4H); 3,03-2,92 (m, 2H); 2,79 (dd,  $J^1 = 13,6$  Hz,  $J^2 = 3,5$  Hz, 1H); 2,57-2,51 (m, 1H); 2,16-2,07 (m, 1H); 2,04-1,96 (m, 1H); 1,83-1,62 (m, 2H); 1,15 (s, 3H); 1,13 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 176,14$ ; 138,07; 128,95; 128,47; 127,04; 72,87; 60,83; 56,87; 47,30; 36,42; 32,10; 30,87; 27,65; 26,33; 26,10. HMRS  $m/z$  calcd para  $C_{17}H_{26}N_2O_2S + H^+$  323,1793; encontrado 323,1787.

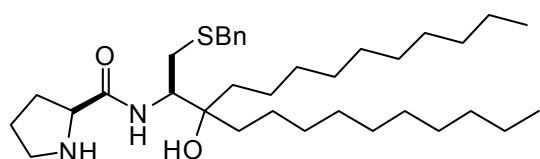
**(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- etil - 3- hidroxipentan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida (12al)**



Rendimento: 54 %;  $[\alpha_D]^{20} = -113,1$  ( $c = 1,1$ ;  $CH_2Cl_2$ ). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,84$  (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,32-7,18 (m, 5H); 3,95-3,89 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 3H); 3,03-2,91 (m, 2H); 2,78 (dd,  $J^1 = 13,4$  Hz,  $J^2 = 3,7$  Hz, 1H); 2,64-2,58 (m, 1H); 2,47 (sl, 1H); 2,16-1,96

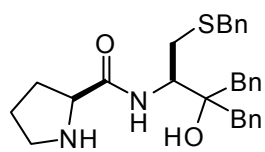
(m, 2H); 1,83-1,64 (m, 2H); 1,53-1,30 (m, 4H); 0,81 (t,  $J = 7,4$  Hz 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 175,71$ ; 138,19; 128,93; 128,44; 126,99; 76,74; 60,87; 53,61; 47,28; 36,60; 31,96; 30,85; 28,33; 27,88; 26,08; 7,67; 7,55. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$  351,2106; encontrado 351,2100.

**(S)- N- [(R)- 1- (benziltio) - 3- decil - 3- hidroxitridecan - 2- il] pirrolidino - 2- carboxamida (12ak)**



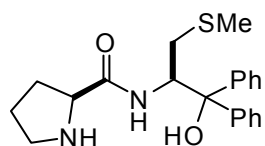
Rendimento: 55 %;  $[\alpha_D]^{20} = -81,4$  ( $c = 2,3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 7,82$  (d,  $J = 9,45$  Hz, 1H) 7,31-7,18 (m, 5H); 3,90-3,84 (m, 1H); 3,76-3,70 (m, 3H); 3,03-3,92 (m, 2H); 2,77 (dd,  $J^1 = 13,4$  Hz,  $J^2 = 3,5$  Hz, 1H); 2,63-2,57 (m, 1H); 2,16-1,96 (m, 2H); 1,83-1,63 (m, 2H); 1,41-1,26 (m, 36 H); 0,89-0,86 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 175,76$ ; 138,23; 128,97; 128,49; 127,04; 76,59; 60,90; 54,35; 47,34; 36,69; 36,60; 36,22; 31,91; 30,90; 30,27; 29,60; 29,55; 29,49; 29,30; 26,13; 23,52; 23,34; 22,62; 13,95. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$  575,4610; encontrado 575,4602.

**(S)- N- [(R)- 3- benzil 1- (benziltio) - 3- hidroxilbutan - 4- fenilbutan - 2- il] pirrolidino - 2- carboxamida (12am)**



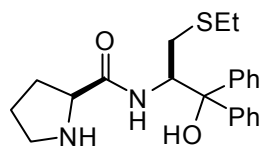
Rendimento: 50 %;  $[\alpha_D]^{20} = -82,0$  ( $c = 1,28$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 35 °C):  $\delta = 7,73$ ; (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,30-7,18 (m, 15H); 4,00-3,94 (m, 1H); 3,65-3,52 (m, 3H); 2,94-2,59 (m, 7H); 2,54-2,42 (m, 2H); 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H); 1,74-1,57 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 35 °C):  $\delta = 176,08$ ; 137,89; 136,97; 136,83; 130,79; 130,60; 128,82; 128,40; 128,15; 128,08; 126,97; 126,43; 126,35; 60,33; 54,81; 47,01; 43,82; 42,62; 35,95; 32,01; 30,47; 25,87. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$  475,2419; encontrado 475,2409.

**(S)- N- [(R)- 1- hidroxi - 3- (metiltio) - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2- carboxamida (12bh)**



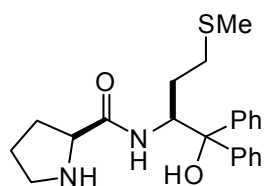
Rendimiento: 84 %;  $[\alpha_D]^{20} = -75,0$  ( $c = 1,98$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 60 °C):  $\delta = 8,17$  (d,  $J = 6,5$  Hz, 1 H); 7,56-7,10 (m, 10H); 4,74-4,68 (m, 1H); 3,56-3,53 (m, 1H); 2,98-2,82 (m, 2H); 2,74-2,65 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,94-1,82 (m, 1H); 1,67-1,44 (m, 2H); 1,40-1,31 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 60 °C):  $\delta = 175,69$ ; 146,14; 144,94; 129,81; 122,88; 128,32; 127,95; 126,85; 126,62; 125,71; 125,54; 80,70; 60,48; 58,05; 46,99; 34,60; 30,41; 25,59; 16,04. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$  371,1793; encontrado 371,1791.

**(S)- N- [(R)- 3- (etiltio) - 1- hidroxi - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2- carboxamida (12ch)**



Rendimiento: 73 %;  $[\alpha_D]^{20} = -93,4$  ( $c = 1,3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 35 °C):  $\delta = 8,28$  (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H); 7,58-7,10 (m, 10H); 4,68-4,63 (m, 1H); 3,55 (m, 1 H); 3,01-2,95 (m, 1H); 2,90-2,81 (m, 1H); 2,76 (dd,  $J^1 = 13,9$  Hz,  $J^2 = 2,7$  Hz, 1H); 2,70-2,62 (m, 1H); 2,48-2,38 (m, 2H); 1,93-1,84 (m, 1H); 1,50-1,43 (m, 2H), 1,33- 1,23 (m, 1H); 1,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 35 °C):  $\delta = 176,12$ ; 146,09; 144,84; 129,77; 128,87; 128,32; 127,93; 126,81; 126,57; 125,57; 125,39; 80,56; 60,27; 58,56; 46,97; 31,35; 30,42; 26,35; 25,61; 14,51. HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$  385,1950; encontrado 385,1944.

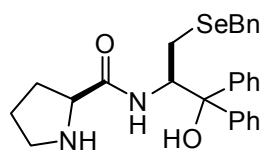
**(S)- N- [(S)- 1- hidroxi - 4- (metiltio) - 1,1- difenilbutan - 2- il] pirrolidino - 2- carboxamida (12dh)**



Rendimiento: 78 %;  $[\alpha_D]^{20} = -145,6$  ( $c = 1,3$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 25 °C):  $\delta = 8,08$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H); 7,62-7,09 (m, 10H); 4,76-4,70 (m, 1H); 2,80-2,74 (m, 1H); 2,58-2,49 (m, 2H); 2,46-2,39 (m, 1H); 2,25-2,01 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 1,83-1,69 (m, 2H); 1,45-1,34 (m, 2H); 1,30-1,12 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 25

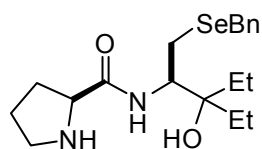
$^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 176,52; 146,54; 145,04; 128,88; 128,14; 127,82; 127,86; 126,60; 126,35; 125,63; 125,51; 80,47; 60,22; 57,34; 46,92; 33,67; 31,45; 26,91; 25,59; 14,86$ . HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$  385,1950; encontrado 385,1946.

**(S)- N- [(R)- 3- (benzilseleno) - 1- hidroxi - 1,1- difenilpropan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida (12eh)**



Rendimento: 85 %;  $[\alpha_D]^{20} = -94,6$  ( $c = 1,1$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 8,14$  (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,50-7,44 (m, 4H); 7,28-7,10 (m, 11H); 5,63 (sl, 1H); 4,64-4,58 (m, 1H); 3,66 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H); 3,49-3,46 (m, 1H); 3,08-3,02 (m, 1H); 2,85-2,73 (m, 2H); 2,66-2,61 (m, 1H); 1,91-1,82 (m, 1H); 1,53-1,42 (m, 2H); 1,34-1,24 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 176,28; 146,34; 145,00; 139,40; 128,81; 128,52; 128,36; 127,96; 126,87; 126,70; 126,65; 125,82; 125,75; 80,87; 60,58; 59,26; 47,11; 30,48; 27,87; 25,77; 24,60$ . HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se} + \text{H}^+$  495,1551; encontrado 495,1539.

**(S)- N- [(R)- 1- (benzilseleno) - 3- etil - 3- hidroxipentan - 2- il] pirrolidino - 2-carboxamida (12el)**



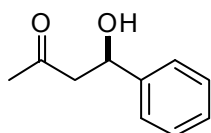
Rendimento: 90 %;  $[\alpha_D]^{20} = -91,6$  ( $c = 0,6$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7,97$  (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H); 7,30-7,20 (m, 5H); 3,96-3,85 (m, 1H); 3,80-3,72 (m, 3H); 3,03-2,66 (m, 4H); 2,19-1,22 (m, 9H); 0,81 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 175,93; 138,99; 128,92; 128,48; 126,74; 99,96; 60,59; 53,97; 47,33; 30,88; 28,28; 27,64; 27,53; 26,19; 24,46; 7,78; 7,63$ . HMRS  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se} + \text{H}^+$  399,1551; encontrado 399,1545.

**3.2.13 Procedimento geral para adição aldólica enantiosseletiva (15a-i)**

Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, munido de agitação magnética, adicionou-se o organocatalisador e acetona (1mL) e reagiu-se por 30 min à  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Após, foi adicionado o aldeído apropriado (1 mmol) e a mistura reacional foi agitada nesta mesma temperatura por 24 h. Por fim, adicionou-se solução saturada

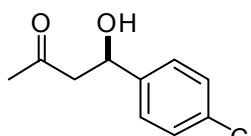
de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extriu-se esta solução com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20).

**(R)- 4-hidroxi-4-fenilbutan-2-ona (15a)**



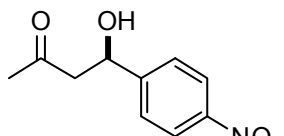
Rendimento: 83 %;  $[\alpha_D]^{20} = +60,3$  ( $c = 1,9$ ;  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,32-7,23$  (m, 5H); 5,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 3,57 (sl, 1H); 2,84 (dd,  $J^1 = 17,2$  Hz,  $J^2 = 9,1$  Hz, 1H); 2,76-2,71 (m, 1H); 2,13 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 208,81$ ; 142,78; 128,31; 127,42; 125,46; 69,62; 51,85; 30,54. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 90/10; 1mL/min,  $t_R = 8,01$  min (*R*) e  $t_R = 8,63$  min (*S*).

**(R)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxibutan-2-ona (15b)**



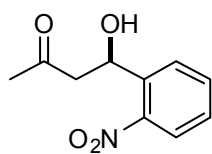
Rendimento: 57 %;  $[\alpha_D]^{20} = +37,4$  ( $c = 1,9$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,28$  (s, 4H); 5,13-5,06 (m 1H); 3,62-3,60 (m, 1H); 2,91-2,68 (m, 2H) 2,17 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta = 208,71$ ; 141,26; 133,14; 128,51; 126,94; 69,02; 51,73; 30,62. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 95/0,5; 1mL/min,  $t_R = 13,57$  min (*R*) e  $t_R = 14,49$  min (*S*).

**(R)-4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (15c)**

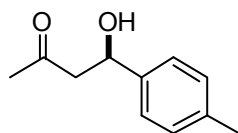


Rendimento: 40 %;  $[\alpha_D]^{20} = +26,2$  ( $c = 1,38$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 8,19$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 5,26 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H); 3,70 (sl, 1H); 2,87-2,85 (m, 2H); 2,22 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 208,41$ ; 150,02; 147,21; 126,36; 123,66; 68,82; 51,44; 30,63. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 95/0,5; 0,25 mL/min,  $t_R = 110,10$  min (*S*) e  $t_R = 113,62$  min (*R*).

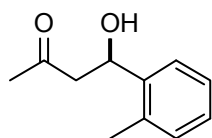


**(R)-4-hidroxi-4-(2-nitrofenil)butan-2-ona (15d)**

Rendimento: 53 %;  $[\alpha_D]^{20} = +77,5$  ( $c = 0,8$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,96-7,88$  (m, 2H); 7,68-7,64 (m, 1H); 7,46-7,41 (m, 1H); 5,69-5,66 (m, 1H); 3,78 (sl, 1H); 3,14-3,09 (m, 1H); 2,73 (dd,  $J^1 = 17,8$  Hz,  $J^2 = 9,5$  Hz, 1H); 2,23 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 208,72$ ; 147,08; 138,37; 133,76; 128,22; 128,13; 124,38; 65,55; 51,03; 30,37. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*PrOH 95/0,5; 0,5 mL/min,  $t_R = 35,52$  min (S) e  $t_R = 40,24$  min (R).

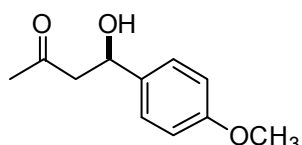
**(R)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)butan-2-ona (15e)**

Rendimento: 56 %;  $[\alpha_D]^{20} = +41,5$  ( $c = 1,5$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,25-7,12$  (m, 4H); 5,11-5,07 (m, 1H); 3,36 (sl, 1H); 2,94-2,70 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,17 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 208,96$ ; 139,80; 137,22; 129,08; 125,49; 69,63; 51,92; 30,65; 20,99. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 90/10; 1 mL/min,  $t_R = 8,56$  min (R) e  $t_R = 9,60$  min (S).

**(R)-4-hidroxi-4-(2-metilfenil)butan-2-ona (15f)**

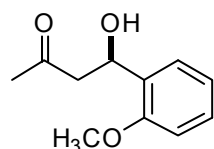
Rendimento: 56 %;  $[\alpha_D]^{20} = +45,4$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,49-7,45$  (m, 1H); 7,25-7,08 (m, 3H); 5,37-5,33 (m, 1H); 3,36-3,35 (m, 1H); 2,89-2,62 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,18 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 209,02$ ; 140,66; 133,95; 130,30; 127,30; 126,25; 125,18; 66,25; 50,63; 30,59; 18,84. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 90/10; 1 mL/min,  $t_R = 7,50$  min (R) e  $t_R = 9,83$  min (S).

**(R)-4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona (15g)**



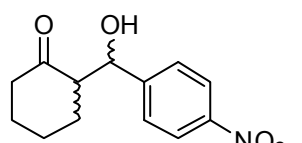
Rendimento: 35 %;  $[\alpha_D]^{20} = +37,6$  ( $c = 0,9$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,26$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 6,87 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 5,11-5,05 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,23 (sl, 1H); 2,95-2,70 (m, 2H); 2,17 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 209,02$ ; 159,04; 134,92; 126,85; 113,83; 69,43; 55,20; 51,90; 30,68. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 95/0,5; 1 mL/min,  $t_R = 20,91$  min (*R*) e  $t_R = 24,46$  min (*S*).

**(R)-4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)butan-2-ona (15h)**



Rendimento: 36 %;  $[\alpha_D]^{20} = +40,8$  ( $c = 0,7$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,43$  (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,29-7,20 (m, 1H); 6,97 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 6,85 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,49 (sl, 1H); 2,98-2,87 (m, 1H); 2,77 (dd,  $J^1 = 17,2$  Hz,  $J^2 = 8,8$  Hz, 1H); 2,18 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 209,32$ ; 155,69; 130,80; 128,31; 126,32; 120,75; 110,16; 65,48; 55,17; 50,34; 30,53. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 95/0,5; 1 mL/min,  $t_R = 18,02$  min (*R*) e  $t_R = 20,69$  min (*S*).

**(±)-2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (15i)**



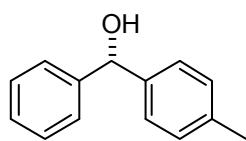
Mistura: *anti* + *sin* Rendimento: 95 %;  $[\alpha_D]^{20} = + 20,2$  ( $c = 1,2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 8,21$ -8,18 (m, 2,6H); 7,52-7,48 (m, 2,7H); 5,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 0,3H); 4,90 (dd,  $J^1 = 8,3$  Hz,  $J^2 = 2,9$  Hz, 1H); 4,09 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 3,23 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 2,66-2,57 (m, 1,3H); 2,52-2,45 (m, 1,4H); 2,44-2,32 (m, 1,4H); 2,14-2,08 (m, 1,4H); 1,88-1,78 (m, 1,4H); 1,75-1,50 (m, 4,8H); 1,43-1,32 (m, 1,1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 214,48; 213,65; 148,39; 147,27; 127,71; 126,48; 123,29; 123,17; 73,64; 69,82; 56,94; 56,57; 42,42; 30,51; 27,56; 27,45; 25,68; 24,51; 24,43. HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*PrOH 80/20, 0,5 mL/min.

### 3.2.14 Procedimento geral para obtenção dos ácidos borônicos

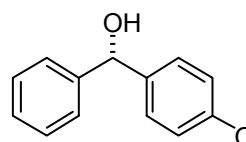
Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte munido de condensador de refluxo e agitação magnética adicionou-se  $Mg^0$  (1,20 g, 50 mmol) THF (50 mL) e  $I_2$  catalítico. Após adicionou-se haleto de arila (50 mmol) e reagiu-se até total consumo do magnésio. Em outro balão de duas bocas sob argônio e munido de agitação magnética adicionou-se trimetil borato (50 mmol) e THF (50 mL) e resfriou-se a solução a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Então adicionou-se gota-gota a solução contendo o reagente de Grignard sobre a solução de borato e em seguida permitiu-se que a mistura retornasse a temperatura ambiente. Na sequência refluxou-se o sistema reacional por 2 h. Posteriormente arrefeceu-se a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a mistura e adicionou-se solução aquosa de  $H_2SO_4$  20 %. Extraiu-se esta solução com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O ácido borônico foi utilizado sem purificações posteriores.

### 3.2.15 Procedimento geral para adição enantiosseletiva de grupamentos arila a aldeídos (17a-h)

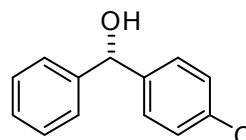
Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido borônico (1,2 mmol), tolueno seco (2 mL) e dietilzinco (solução em tolueno; 3,6 mmol), respectivamente. Deixou-se agitando por 15 min a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Arrefeceu-se à temperatura ambiente adicionou-se o ligante quiral e agitou-se a essa temperatura por 15 minutos. Após resfriou-se o sistema a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  adicionou-se o aldeído apropriado (0,5 mmol) e reagiu-se por 15 min à temperatura ambiente. Por fim adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$  filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

**(S)- (4-metilfenil)fenilmetanol (17a)**

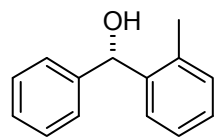
Rendimento: 96 %;  $[\alpha_D]^{20} = -7,4$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7,33-7,26$  (m, 4H); 7,22-7,17 (m, 3H); 7,09 (d,  $J = 7,82$  Hz, 2H); 5,73 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 144,07$ ; 143,22; 141,08; 137,14 129,11; 128,35; 127,35; 126,55; 126,49; 76,07; 20,97. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*PrOH 90/10, 0,5 mL/min,  $t_R = 17,03$  min (S) e  $t_R = 19,11$  min (R).

**(S)- (4-metoxifenil)fenilmetanol (17b)**

Rendimento: 98 %;  $[\alpha_D]^{20} = -12,3$  ( $c = 0,6$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,31-7,19$  (m, 7H); 6,81-6,79 (m, 2H); 5,69 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,48 (sl, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 159,04$ ; 144,10; 136,30; 128,28; 127,85; 127,25; 126,40; 113,89; 75,69; 55,17. HPLC: Chiralpak AD-H hexano/*i*PrOH 90/10 1 mL/min  $t_R = 11,94$  min (R) e  $t_R = 13,03$  min (S).

**(S)- (4-clorofenil)fenilmetanol (17c)**

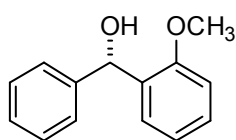
Rendimento: 86 %;  $[\alpha_D]^{20} = +10,2$  ( $c = 0,8$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,29-7,24$  (m, 9H); 5,70 (s, 1H); 2,41 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 143,46$ ; 142,29; 133,27; 128,55; 128,53; 127,88; 127,75; 126,52; 75,57. HPLC: Chiralpak AD-H hexano/*i*PrOH 90/10 1 mL/min  $t_R = 7,90$  min (R) e  $t_R = 8,70$  min (S).

**(S)- (2-metilfenil)fenilmetanol (17d)**

Rendimento: 98 %;  $[\alpha_D]^{20} = -0,30$  ( $c = 0,8$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,43-7,41$  (m, 1H); 7,25 (d,  $J = 4,40$  Hz, 4H); 7,22-7,12 (m, 3H); 7,09-7,07 (m, 1H); 5,88 (s, 1H); 2,33 (sl, 1H); 2,18 (s,

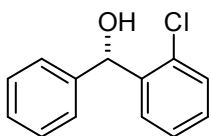
3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 143,03$ ; 141,51; 135,43; 130,46; 128,31; 127,40; 127,36; 127,00; 126,41; 126,00; 73,31; 19,18. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*PrOH 95/5, 0,5 mL/min,  $t_R = 28,97$  min (*R*) e  $t_R = 30,85$  min (*S*).

**(S)- (2-metoxifenil)fenilmetanol (17e)**



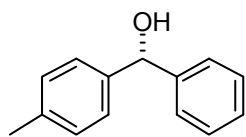
Rendimento: 87 %;  $[\alpha_D]^{20} = -27,8$  ( $c = 0,8$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,33$  (d,  $J = 7,58$  Hz, 2H); 7,26-7,15 (m, 5H); 6,90-6,86 (m, 1H); 6,81-6,79 (m, 1H); 6,01 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,03 (sl, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 156,67$ ; 143,49; 132,22; 128,48; 127,96; 127,65; 126,92; 126,44; 120,73; 110,83; 71,77; 55,27. HPLC: Chiralpak AD-H hexano/*i*PrOH 90/10, 1 mL/min  $t_R = 10,26$  min (*S*) e  $t_R = 10,90$  min (*R*).

**(S)- (2-clorofenil)fenilmetanol (17f)**

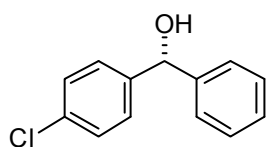


Rendimento: 94 %;  $[\alpha_D]^{20} = -14,6$  ( $c = 0,6$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,54$ -7,12 (m, 9H); 6,14 (s, 1H); 2,56 (sl, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 142,34$ ; 141,10; 132,55; 129,47; 128,62; 128,36; 128,11; 127,61; 126,98; 126,84; 72,61. HPLC: Chiralcel OD-H hexano/*i*PrOH 90/10 0,5 mL/min  $t_R = 16,37$  min (*R*) e  $t_R = 20,57$  min (*S*).

**(R)- (4-metilfenil)fenilmetanol (17g)**



Rendimento: 63 %;  $[\alpha_D]^{20} = +2,0$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,31$ -7,08 (m, 9H); 5,68 (s, 1H); 2,55 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 143,89$ ; 140,89; 137,09; 129,06; 128,32; 127,30; 126,46; 126,39; 75,90; 21,02. HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*PrOH 90/10, 0,5 mL/min,  $t_R = 18,03$  min (*S*) e  $t_R = 20,07$  min (*R*).

**(R)- (4-clorofenil)fenilmetanol (17h)**

Rendimento: 88 %;  $[\alpha_D]^{20} = -7,0$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta = 7,32\text{-}7,22$  (m, 9H); 5,74 (s, 1H); 2,39 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 143,40$ ; 142,20; 133,24; 128,59; 128,55; 127,85; 127,80; 126,50; 75,56. HPLC: Chiralpak AD-H hexane/*i*PrOH 90:10 1 mL/min  $t_R = 7,99$  min (*R*) e  $t_R = 8,88$  min (*S*).

---

Referências Bibliográficas

---

1. (a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1320. (b) Whitesides, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1209. c) Hudlick, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3.
2. (a) Trost, B. M. Em “*Stereocontrolled Organic Synthesis: A Chemistry for the 21st Century*”, Blackwell, Oxford 1994. (b) Noyori, R. *Chemtech.* **1992**, 360. (c) Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1059.
3. Ojima, I. Em “*Catalytic Asymmetric Synthesis*”, Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
4. Dalko, P. I. Em “*Enantioselective Organocatalysis*”, Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2007
5. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
6. (a) Berkessel, A.; Gröger, H. Em “*Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*” Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (b) List, B.; Yang, J. W. *Science* **2006**, 313, 1584. (c) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304. (d) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573. (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
7. Blaser, H. U.; Schmidt, E. Em “*Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches and Solutions*”, Eds. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
8. Tompson, I. M.; Lauvetz, R. *Urology* **1976**, 8, 452.
9. Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ilkamoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5103.
10. Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5348.
11. Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Catálise Enantiosseletiva: Bolm, C.; Gladysz, J. Eds. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2761.
12. Exemplos recentes foram compilados em uma edição especial voltada para Organocatálise: List, B. Eds. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413.
13. Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759.
14. Adição de dietilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10,



1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291. (c) Braga, A. L.; Vargas, F.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2335. (d) Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291. (e) Braga, A. L.; Milani, P.; Paixão, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Commun.* **2004**, 2488. (f) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2005**, *229*, 47. (g) Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; Zeni, G.; Appelt, H. R.; Wessjohann, L. A. *Synthesis* **2005**, 588. Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, *20*, 839.
15. Adição de alquilzinco a aldeídos: (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *Synlett* **2007**, 917.
16. Adição de arilzinco a aldeídos via ácidos borônicos: (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827. (c) Paixão, M. W.; de Godoi, M.; Rhoden, C. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879. (e) Godoi, M.; Alberto, E. E.; Paixão, M. W.; Soares, L. A.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1341.
17. Substituição alílica catalisada por paládio: (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Milani, P.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Synlett* **2004**, 1297. (c) Braga, A. L.; Sehnem, J. A.; Lüdtke, D. S.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Marchi, M. I. *Synlett* **2005**, 1331. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Marin G. *Synlett* **2005**, 1675. (e) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Sehnem, J. A.; Alberto, E. E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664. (f) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C.;

- J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (g) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Wessjohann, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4993. (h) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11. (i) Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *Synthesis* **2008**, 1262. (j) Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 392.
18. Mahrwald, R. Em “*Modern Aldol Reactions*” Eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
19. (a) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249. (b) Zlotin, S. G.; Kucherenko, A. S.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 737. (c) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.
20. (a) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573. (b) Sun, B.; Zhang, C.-X.; Zhang, G.-M.; Li, Y.; Li, Y.-L.; Peng, L.-Z. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 1228.
21. (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. (b) Dimitrov, V.; Kostova, K. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176. (c) Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *5*, 454. (d) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; *Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
22. (a) Meguro, K.; Aizawa, M.; Sohda, T.; Kawamatsu, Y.; Nagaoka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787. (b) Toda, F.; Tanaka, K.; Koshiro, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873. (c) Botta, M.; Summa, V.; Corelli, F.; Pietro, G. D.; Lombardi, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263. (d) Bolshan, Y.; Chen, C.-Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O’Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111.
23. (a) Windholz M. (Ed.), *The Merck Index*, 9<sup>o</sup> ed., Merck, Rahway, NJ, **1976**, 239. (b) Russell, G. F.; Hills, J. I. *Science* **1971**, *172*, 1043. (c) Friedman, L.; Miller, J. G. *Science* **1971**, *172*, 1044.
24. Solms, J.; Vuataz, L.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, *21*, 692.
25. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New Engl. J. Med.* **1962**, *267*, 1184.
26. von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1979**, *29*, 1640.

27. (a) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 172. (b) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 738. (c) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2585. (d) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596.
28. Spencer, T. A.; Neel, H. S.; Flechtner, T. W.; Zayle, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1956**, 6, 3889.
29. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207.
30. (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
31. Wieland, P.; Miescher, K.; *Helv. Chem. Acta* **1950**, 33, 2215.
32. (a) Fischer, F. G.; Marschall, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 2825. (b) Langenbeck, W.; Borth, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 951.
33. (a) Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4975. (b) Cohen, N. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 412. (c) Smith, A. B., III; Kingery-Wood, J.; Leenay, T. L.; Nolen, E. G.; Sunazuka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1438. (d) Nagamitsu, T.; Sunazuka, T.; Obata, R.; Tomoda, H.; Tanaka, H.; Harigaya, Y.; Omura, S.; Smith, A. B., III. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8126. (e) Pemp, A.; Seifert, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2081. (f) Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; DiGrandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843.
34. (a) Agami, C.; Sevestre, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1385. (b) Agami, C.; Platzer, N.; Sevestre, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 2, 358.
35. Para uma revisão didática sobre o Prêmio Nobel de Química de 2001, veja: Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001**, 14, 16.
36. Para revisões individuais dos agraciados abrangendo o tema do Prêmio Nobel, veja: (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.
37. (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273. (c) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16. (d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475. (e) List B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5839. (f) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766.
38. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
39. List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.
40. (a) Mangion, I. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3696. (b) Yamaguchi, J.; Toyoshima, M.; Shoji, M.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 789. (c) Gotoh, H.; Ishikawa, Y.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5307. (d) Palomo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, A.; Vera, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8431. (e) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304.
41. Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687.
42. Heathcock, C. H. Em “*Modern Enolate Chemistry: Regio- and Stereoselective Formation of Enolates and the Consequence of Enolate Configuration on Subsequent Reactions*”, Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 1992.
43. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
44. Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4151.
45. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
46. B. List, Em “*Modern Aldol Reactions*” ed. R. Mahrwald, Eds. Wiley-VCH, Berlin, 2004, vol. 1, ch. 5 pp. 201-272.
47. (a) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chung, M.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3568. (b) Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9630.
48. Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem Int. Ed.* **2000**, 39, 1352.
49. (a) Wagner, J.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Science* **1995**, 270, 1197. (b) Björnstedt, R.; Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 118, 11720. (c) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **1999**, 1, 59.
50. Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8131.
51. Marquez, C.; Metzger, J. O. *Chem. Commun.* **2006**, 1539.

52. Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *79*, 1920.
53. Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.
54. Organocatalisadores baseados na prolina (a) Saito, S.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1245. (b) Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167. (c) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L. T.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 5262. (d) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D. *Prod. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5755. (e) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1831. (f) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *15*, 4287. (g) Tanimori, S.; Naka, T.; Kirihaata, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4043. (h) Samanta, S.; Liu, J. Y.; Dodda, R.; Zhao, C. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321. (i) Wang, Y.; Wei, S.; Sun, J. *Synlett*, **2006**, 2419. (j) Raj, M.; Vishnumaya, K. G.; Singh, V. K.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097. (l) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285. (m) Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Synlett*, **2007**, 795. (n) Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11886.
55. Para uma revisão de amidas como organocatalisadores, veja Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145.
56. Prolinamidas aplicadas em reações aldólicas assimétricas (a) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141. (b) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285. (c) Cheng, C. L.; Sun, J.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wei, S. Y.; Jiang, F.; Wu, Y. D. *Chem. Commun.* **2006**, 215. (d) Huang, W. P.; Chen, J. R.; Li, X. Y.; Cao, Y. J.; Xiao, W. J. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 208. (e) Puelo, G. L.; Masi, M.; Iuliano, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*, 1364. (f) Sato, K.; Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Shirai, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2402. (g) Chen, J. R.; An, X. L.; Zhu, X. Y.; Wang, X. F.; Xiao, W. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6006. (h) Gandhi, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411. (i) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, F.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585. (j) Doherty, S.; Knight, J. G.; McRae, A.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1759. (j) Okuyama, Y.; Nakano, Y.;

- Watanabe, Y.; Makabe, M.; Takeshita, M.; Uwai, K.; Kabuto, C.; Kwon, E.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193.
57. (a) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722. (b) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3055. (c) Luo, S. Z.; Xu, H.; Li, J. Y.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074. (d) Dzedzic, P.; Zou, W. B.; Hafren, J.; Córdova A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38. (e) Zheng, B. L.; Liu, Q. Z.; Guo, C. S.; Wang, X. L.; He, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913. (f) Teo, Y. C.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1155. (g) Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621. (h) Li, L.; Xu, L.-W.; Ju, Y.-D.; Lai, G.-Q. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 764. (i) Muira, T.; Yasaku, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2632. (j) Da, C.-S.; Che, L.-P.; Guo, Q.-P.; Wu, F.-C.; Ma, X.; Jia, Y.-N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2541. (l) Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747.
58. Organocatalisadores imobilizados (a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171. (b) Szollosi, G.; London, G.; Balapiri, L.; Somlai, C.; Bartok, M. *Chirality* **2003** *15*, S90. (c) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1397. (d) Miao, W.; Chan, T. H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711. (e) Lombardo, M.; Pasi, F.; Easwar, S.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2061. (f) Yang, S.-D.; Wu, L.-Y.; Yan, Z.Y.; Pan, Z.-L.; Liang, Y.-M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *268*, 107.
59. (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. (b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. (c) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. (d) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
60. Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183.
61. Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444.
62. (a) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940. (b) Bolm, C.; Muñiz, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1295. (c) Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Há, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3759.
63. (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Hermanns, N.;

- Hildebrand, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488. (c) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
64. Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.
65. (a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548; (b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.
66. Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
67. Rudolph, J.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.
68. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 840.
69. Rudolph, J.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867.
70. Ozcubukcu, S.; Schmidt, F.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407.
71. Bolm, C.; Schmidt, F.; Zani, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1367.
72. Bolm, C.; Zani, L.; Rudolph, J.; Schiffers, I. *Synthesis* **2004**, 2173.
73. Ligantes derivados de aminoálcoois (a) Rudolph, J.; Lormann, N.; Bolm, C.; Dahmen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1361. (b) Pizzuti, M. G.; Superchi, S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2263. (c) Wang, M.-C.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Song, M.-P. *Synlett* **2006**, 3443. (d) Wang, M.-C.; Zang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168. (e) Zhong, J.; Guo, H.; Wang, M.; Yin, M.; Wang, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 734-741. (f) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (g) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zuckerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696.
74. Para os ligantes **88**, **89**, e **90** veja as referências 16a, 16b e 16d.
75. Wu, X.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2299.
76. Ligantes derivados de calcogênios (a) Wu, P.-Y.; Wu, H.-L.; Uang, B.-J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833. (b) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793. (c) Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Wu, X.-Y.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442. (d) Jin, M.-J.; Sarkar, S. M.; Lee, D.-H.; Qiu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235.

77. Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Grenz, A.; Hermmanns, N.; Hildebrand, J. P. *New J. Chem.* **2001**, 25, 13.
78. (a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7849. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1957. (c) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1019.
79. (a) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett*, **2005**, 1491. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 1117.
80. Kano T.; Moruaka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465.
81. Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452.
82. Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 570.
83. Tian, S. K.; Chen, Y. G.; Hang, J. F.; Tang, L.; McDaid, P; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621.
84. Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299.
85. Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601.
86. Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Vinu, A.; Ariga, K.; Velmathi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1731.
87. Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5755.
88. Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7329.
89. Júnior, P. S. T “*Síntese One-Pot de Selenocisteína e seus Derivados via Mesilato da L-Serina Protegida*”, Dissertação de Mestrado 2009, UFSM, Santa Maria.
90. Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4305.
91. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Em “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, 3<sup>rd</sup> ed.; John Wiley and Sons: New York, 1999.
92. (a) Jr Vaughan, J. R.; Osato, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5553. (b) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 5012. (c) Eilers, J.; Wilkens, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2343.
93. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4260.



94. (a) Sugimura, T.; Paquette, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3017. (b) Danishefky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843. (c) Renneberg, D.; Pfander, H.; Leumann, C. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9069. (d) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chug, M.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *47*, 3568. (e) Bellis, E.; Kokotos, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 166. Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593.
95. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
96. Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558.
97. Ji, C.; Peng, Y.; Huang, C.; Wang, N.; Jiang, Y. *Synlett* **2005**, 986.
98. Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
99. Singh, N.; Pandey, J.; Tripathi, R. P. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 743.
100. Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558.
101. Para uma excelente discussão sobre a reação de troca B–Zn, veja: (a) Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170. (c) Oppolzer W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593. (d) Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229. (e) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414. (f) Dahmen, S.; Bräse, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4119.
102. (a) Yang, X.-F.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1670. (b) Ananthi, N.; Balakrishnan, U.; Vinu, A.; Ariga, K.; Velmathi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1731.
103. Corey, E. J.; Yuen, P.-W.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784.
104. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

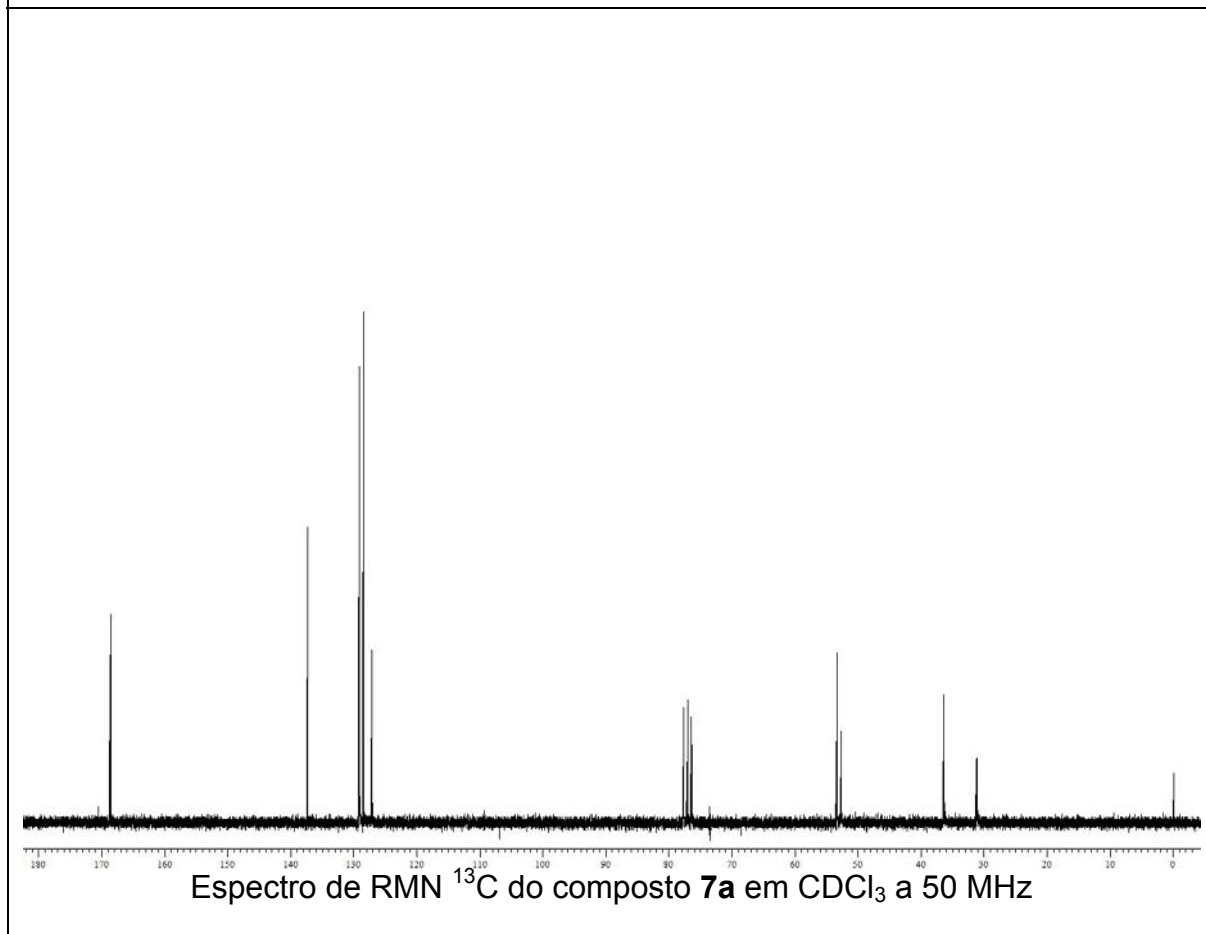
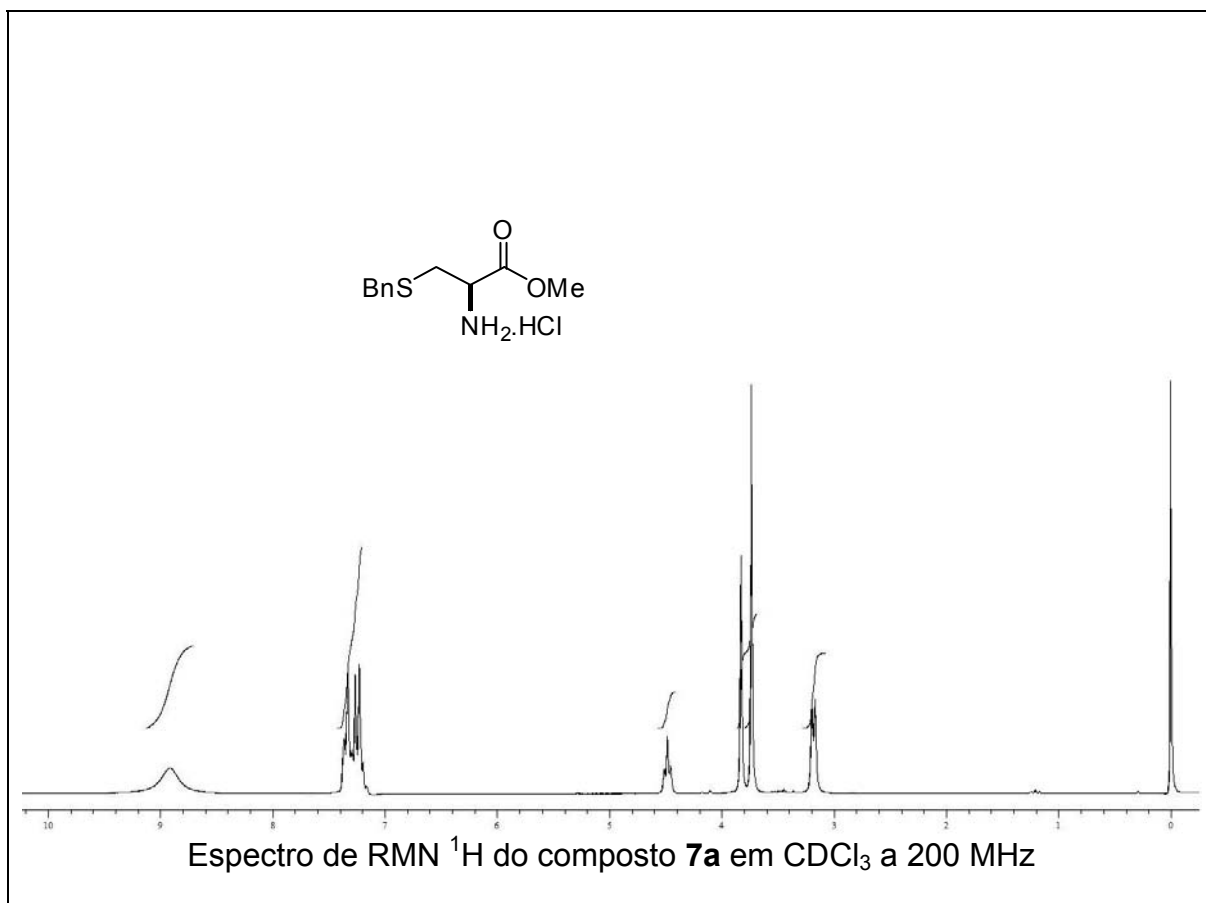
105. Hulme, A. N.; Montgomery, C. H.; Henderson, D. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1, 1837.

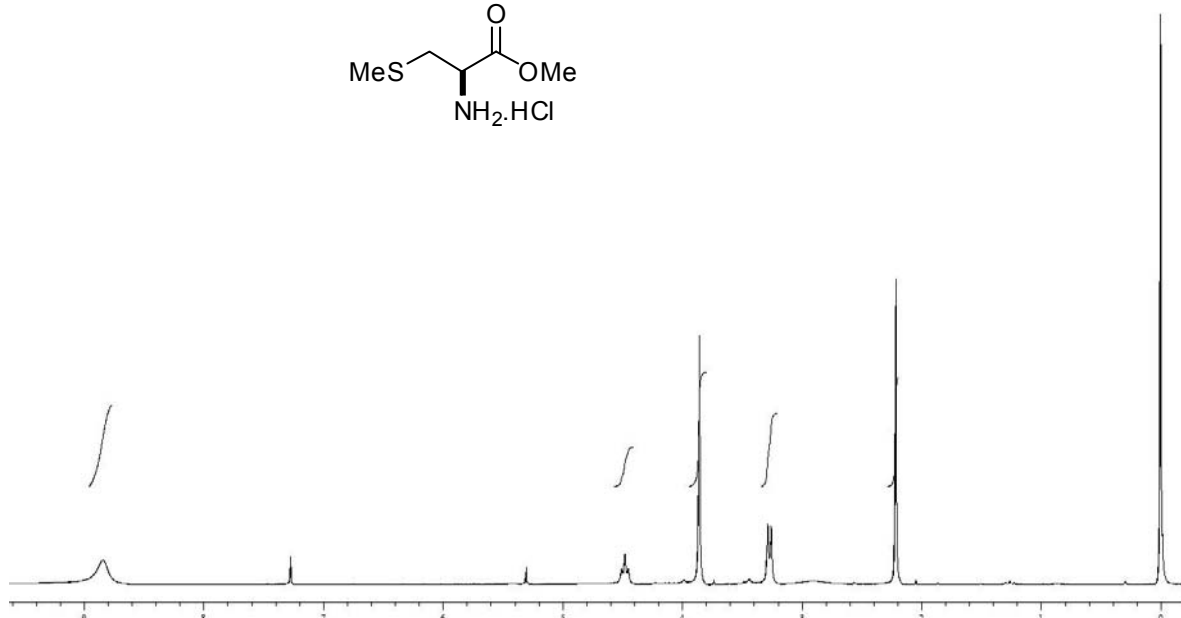
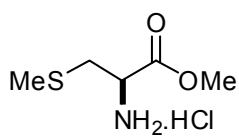
---

***Capítulo 4***

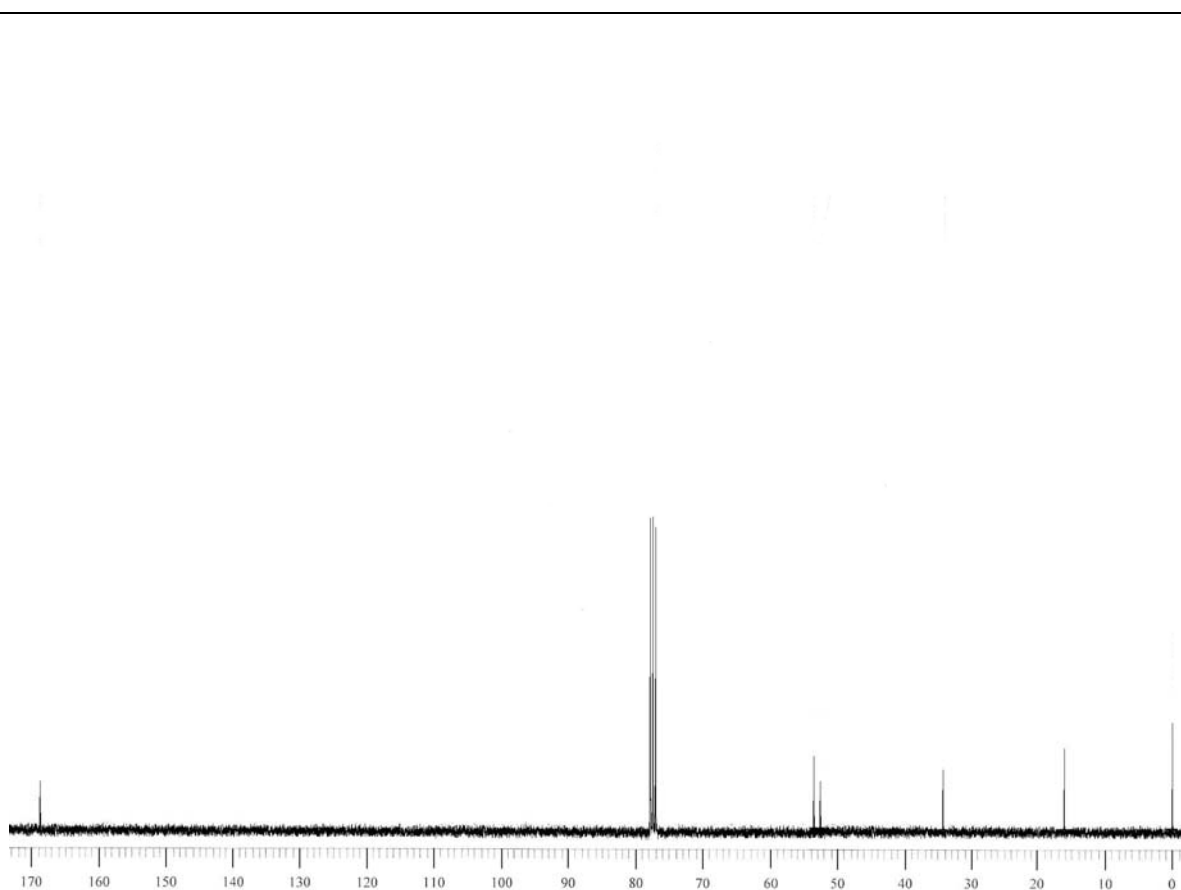
**Espectros Seleccionados**

---

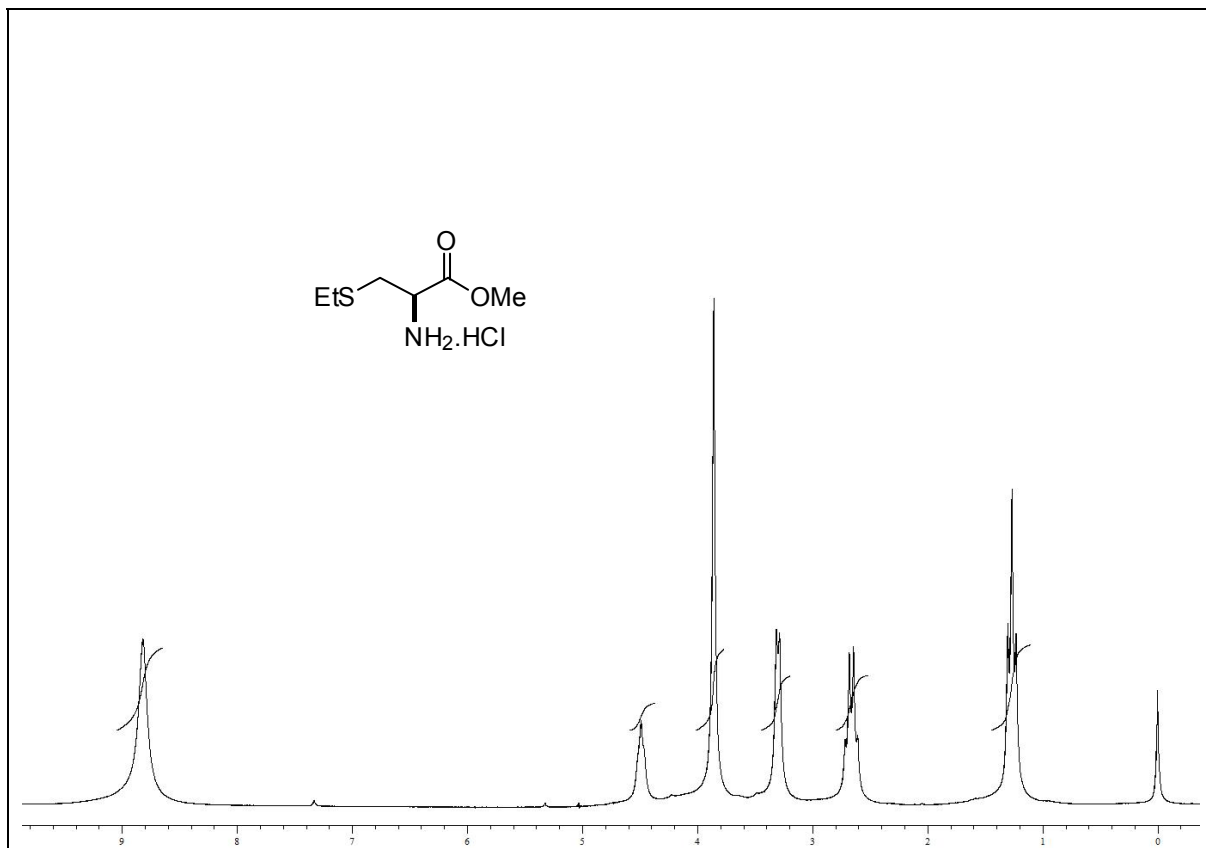




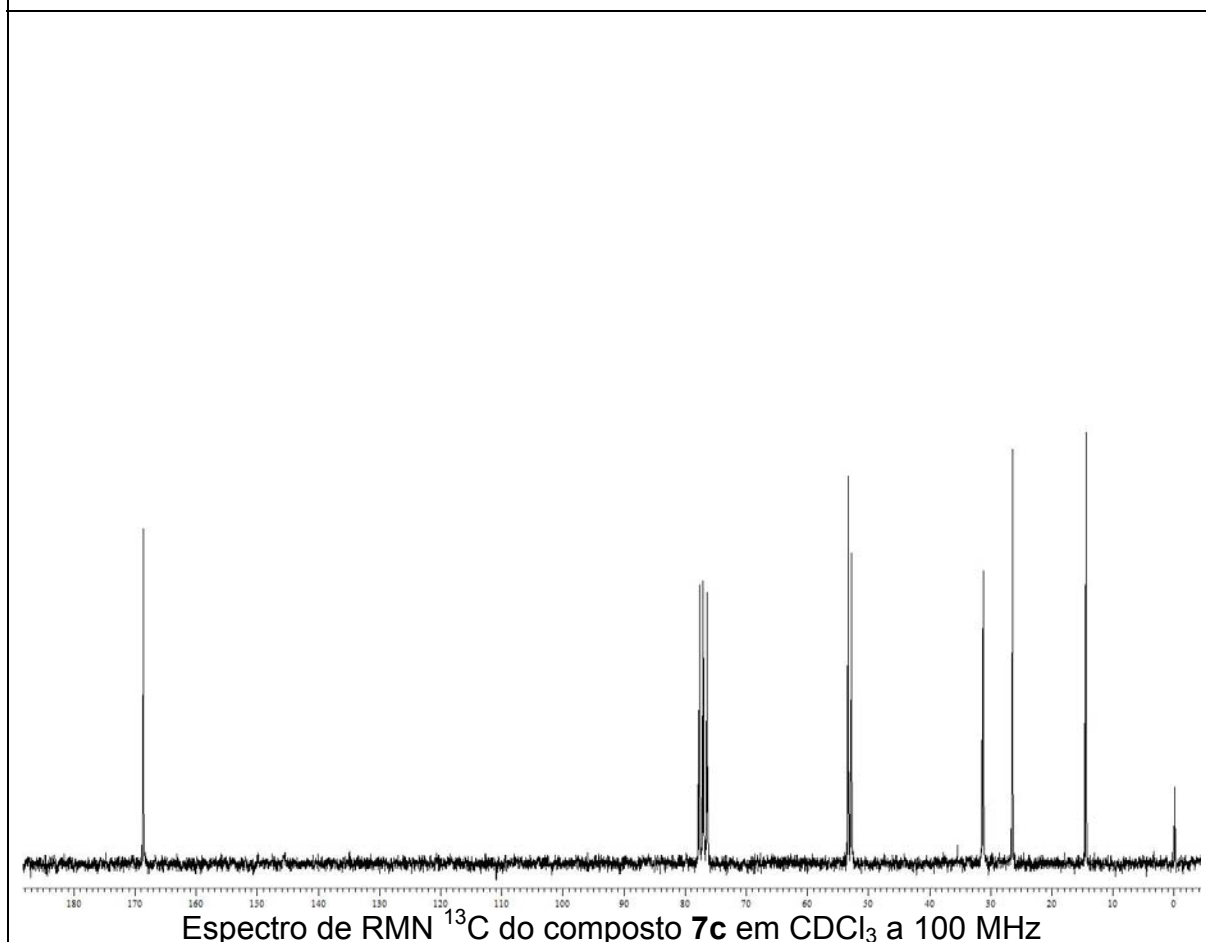
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7b** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



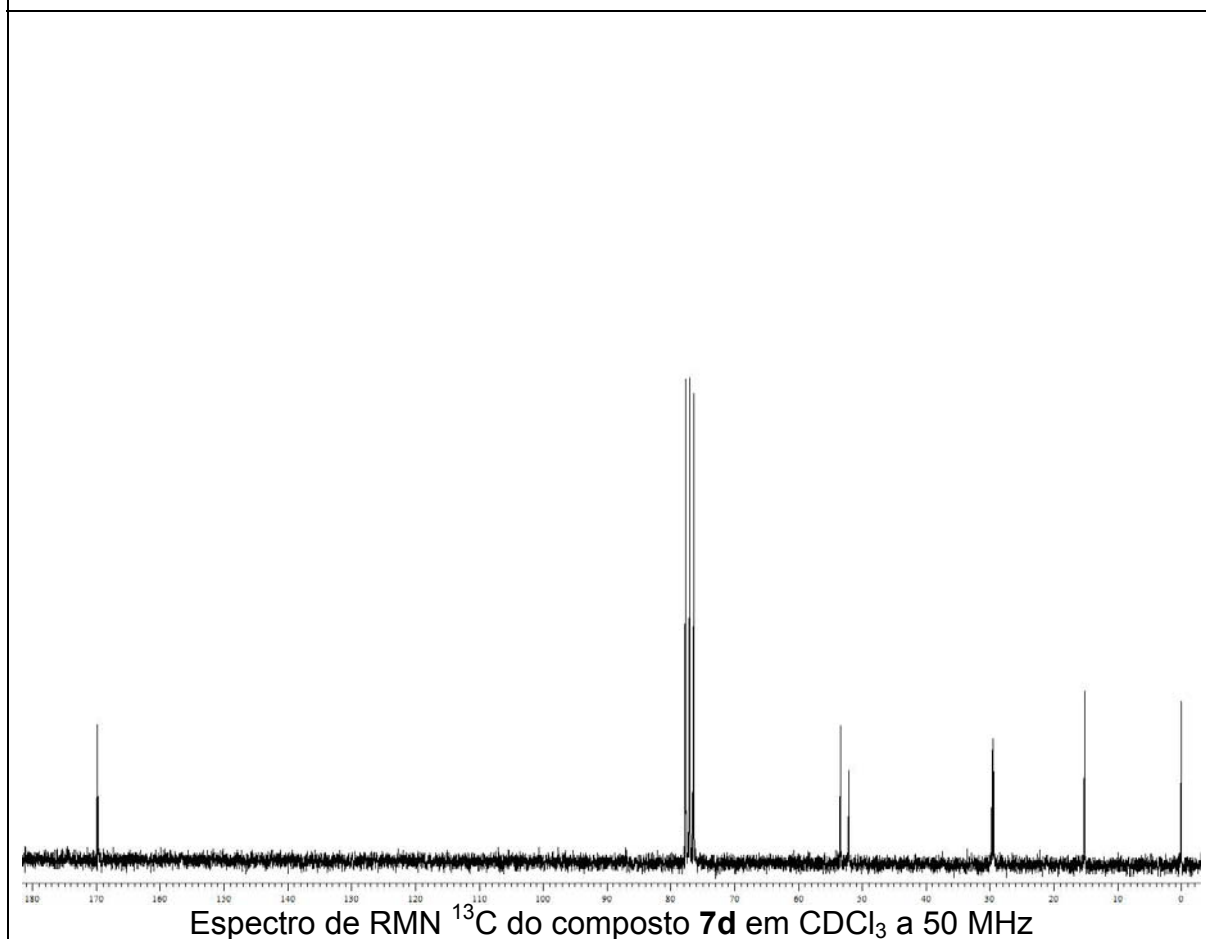
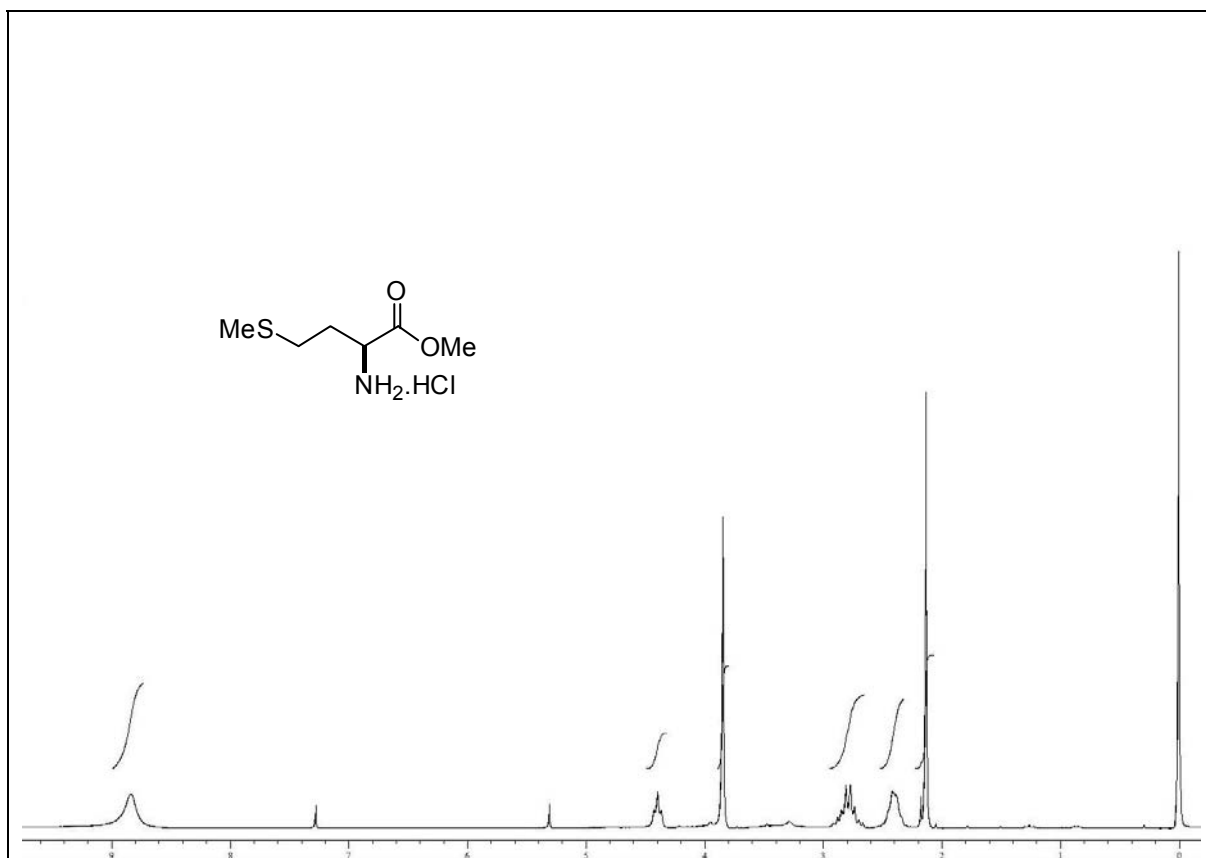
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

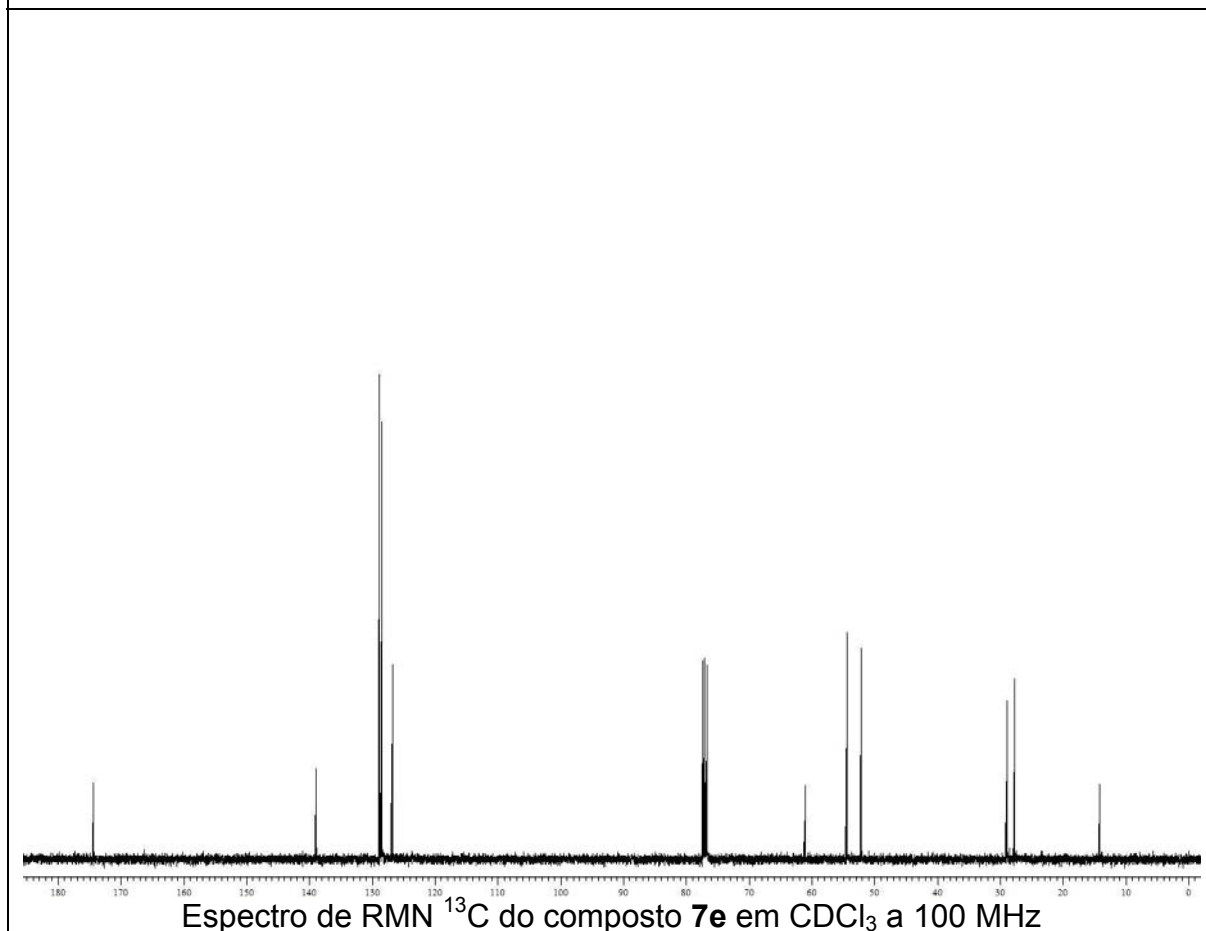
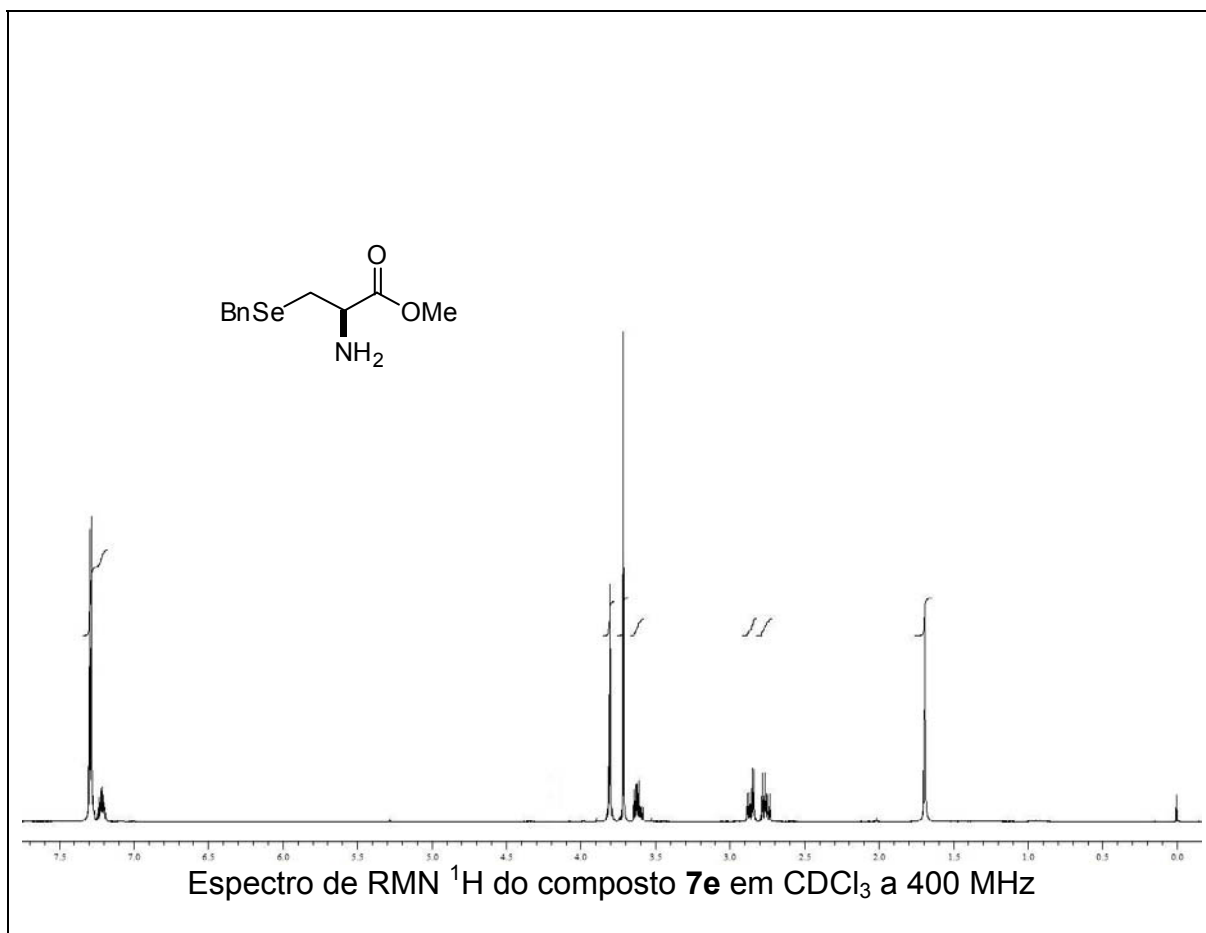


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

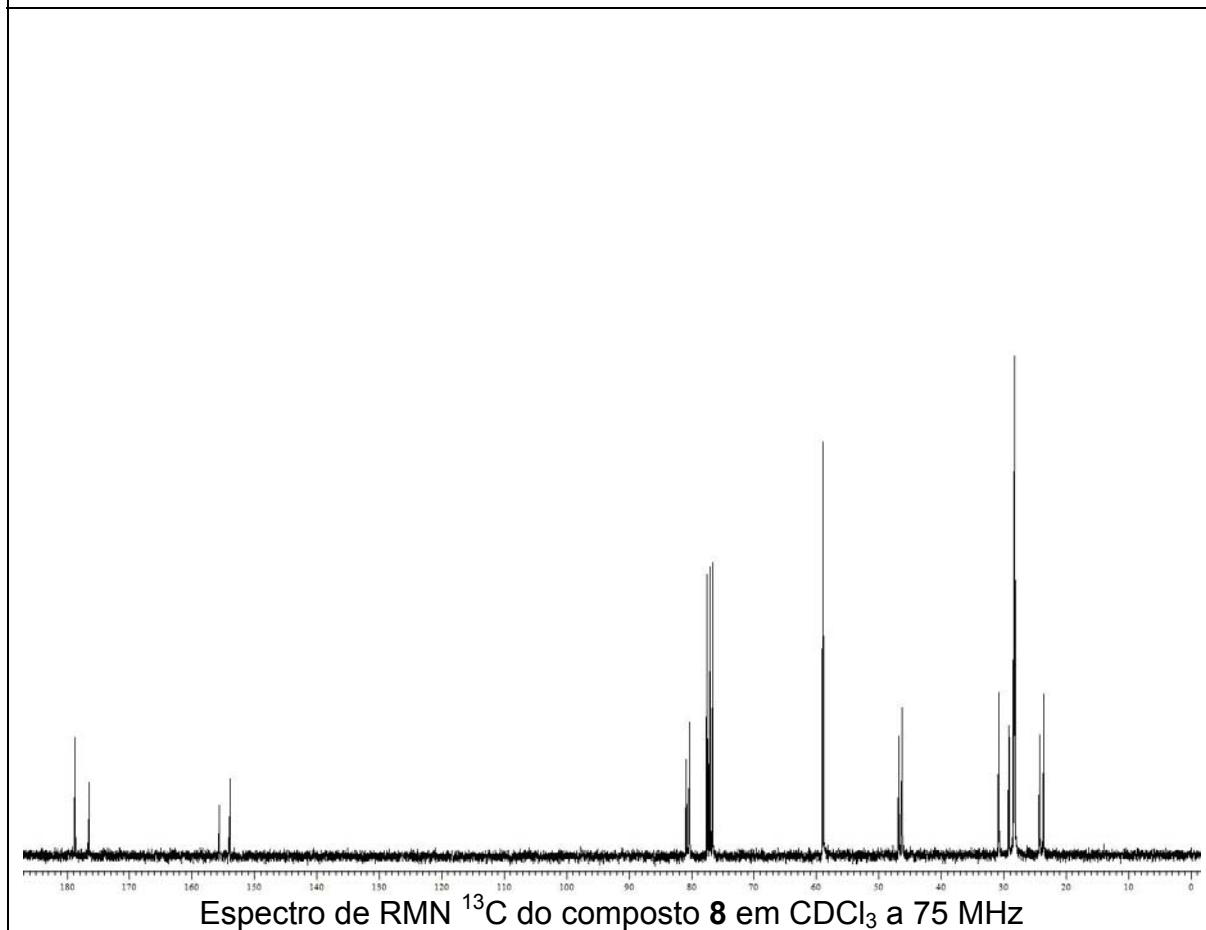
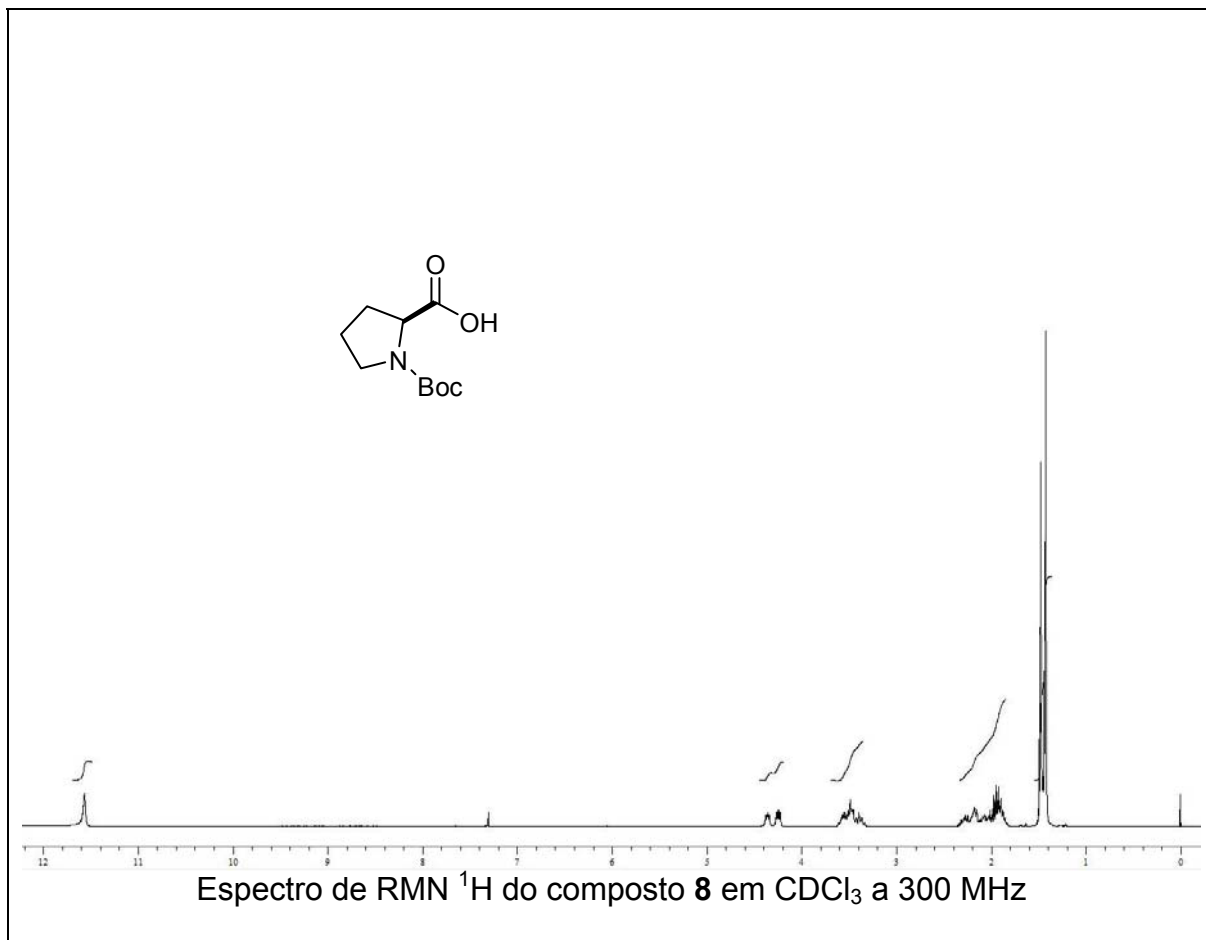


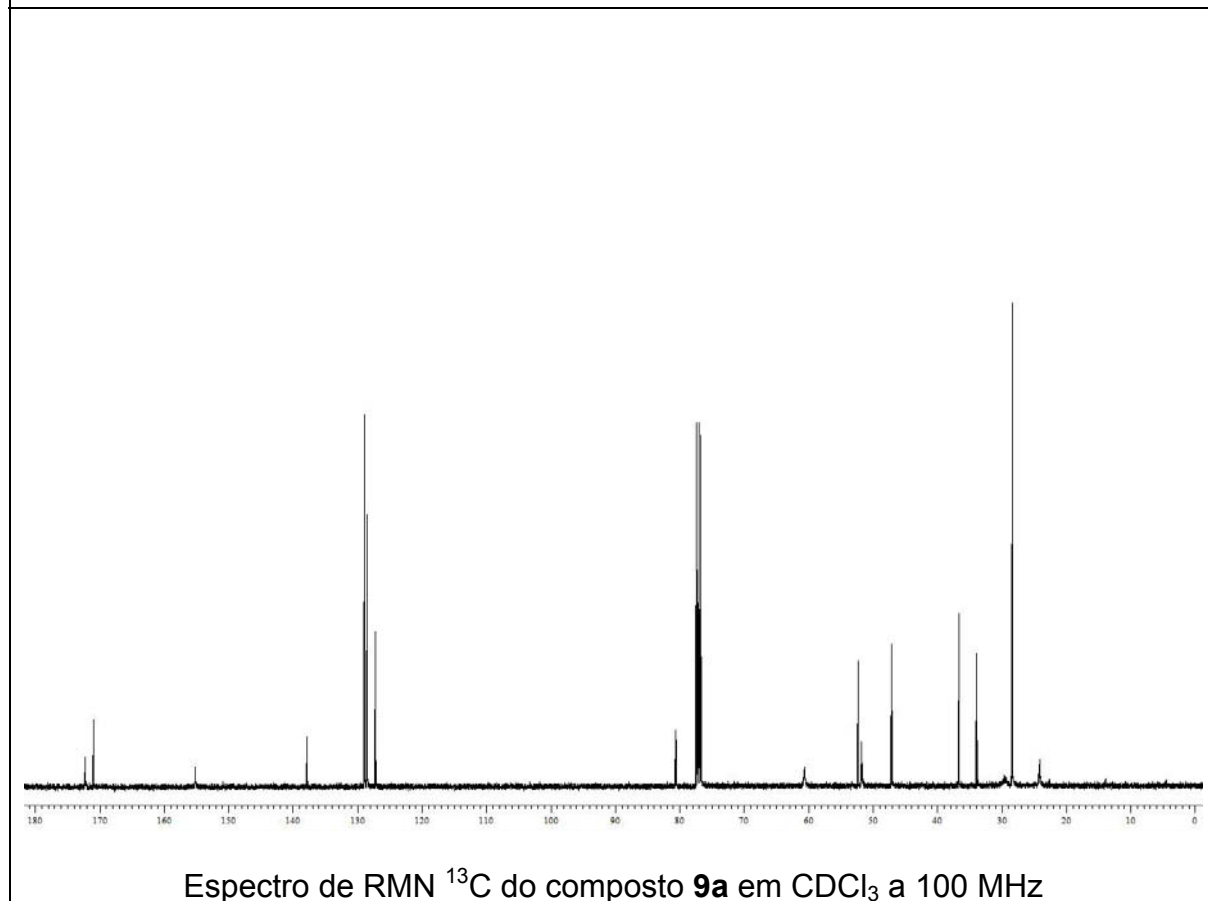
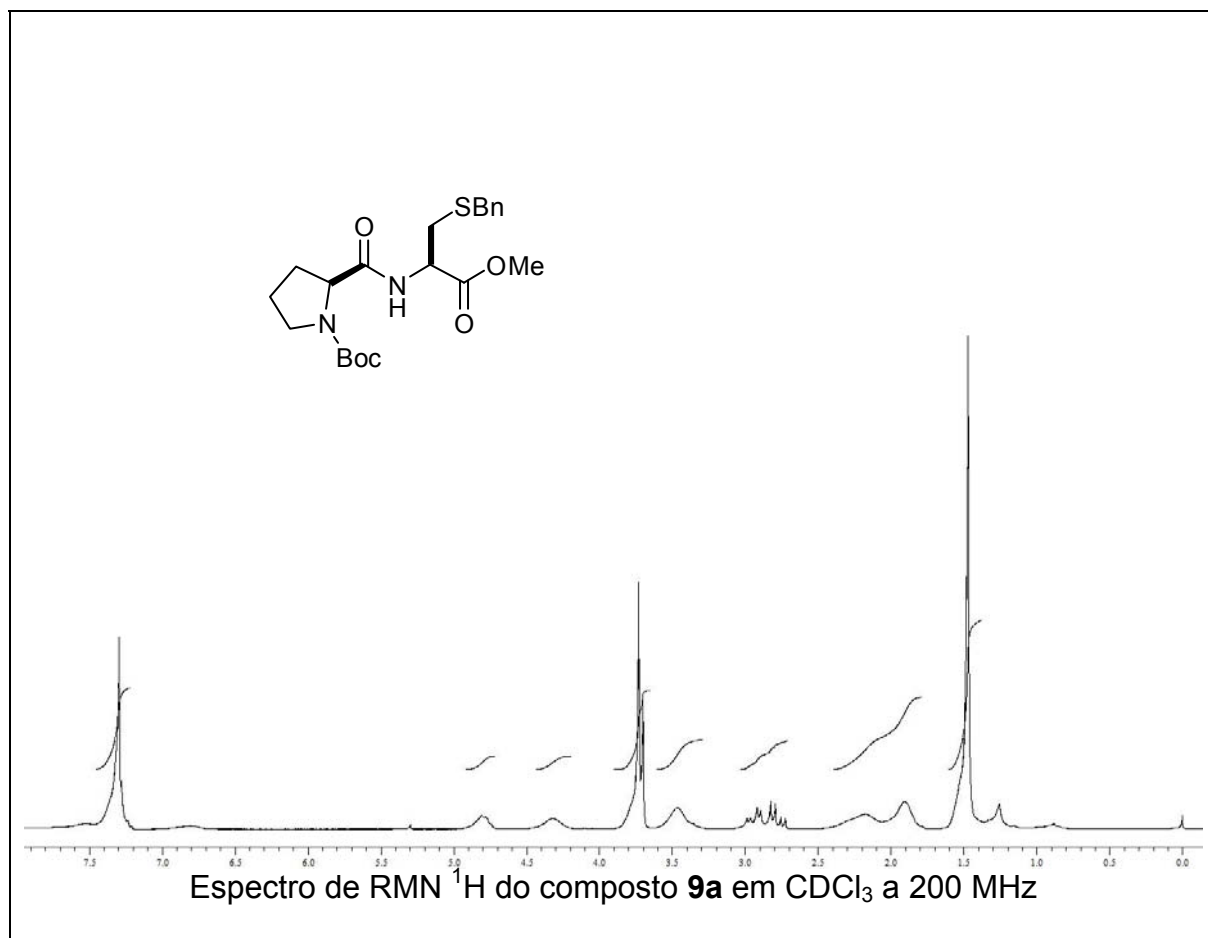
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

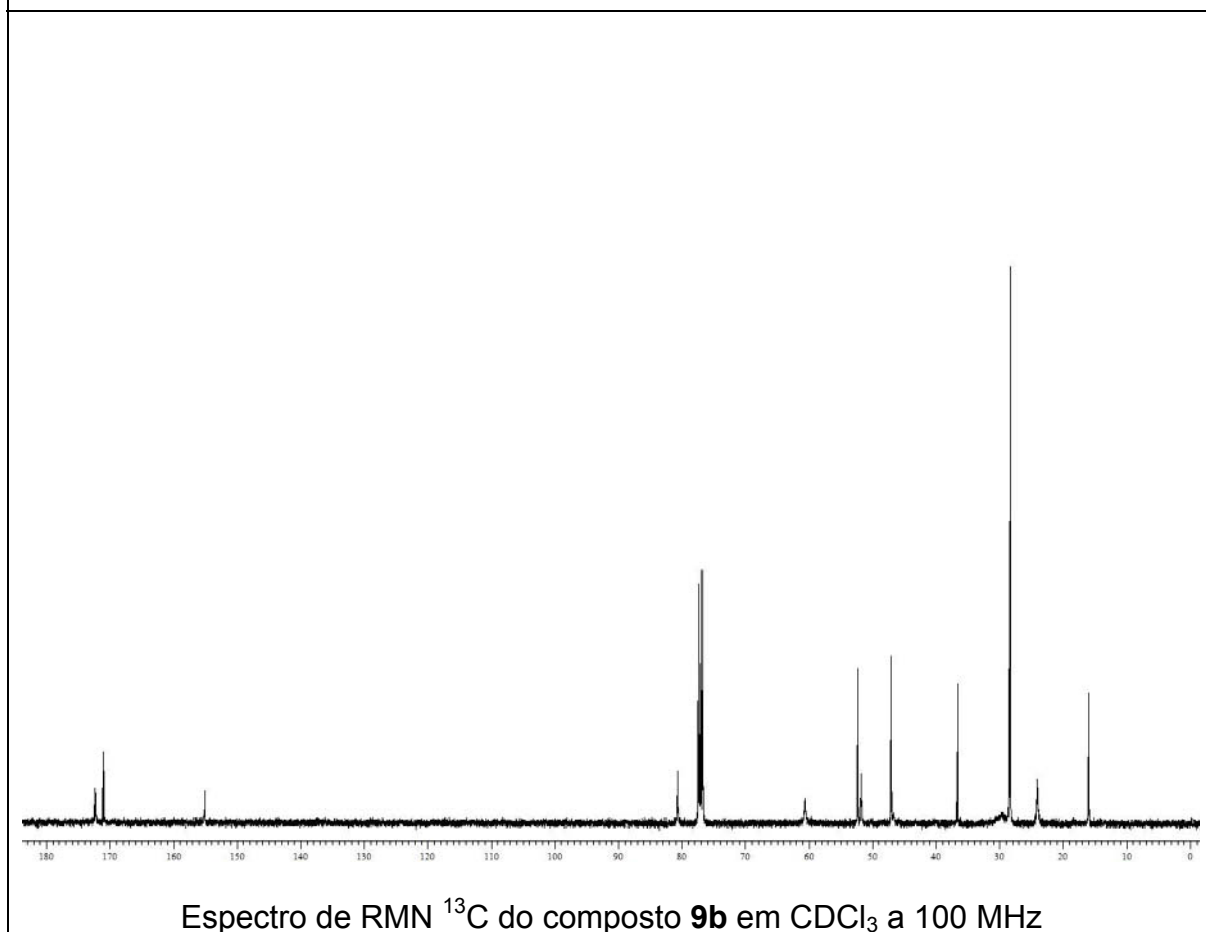
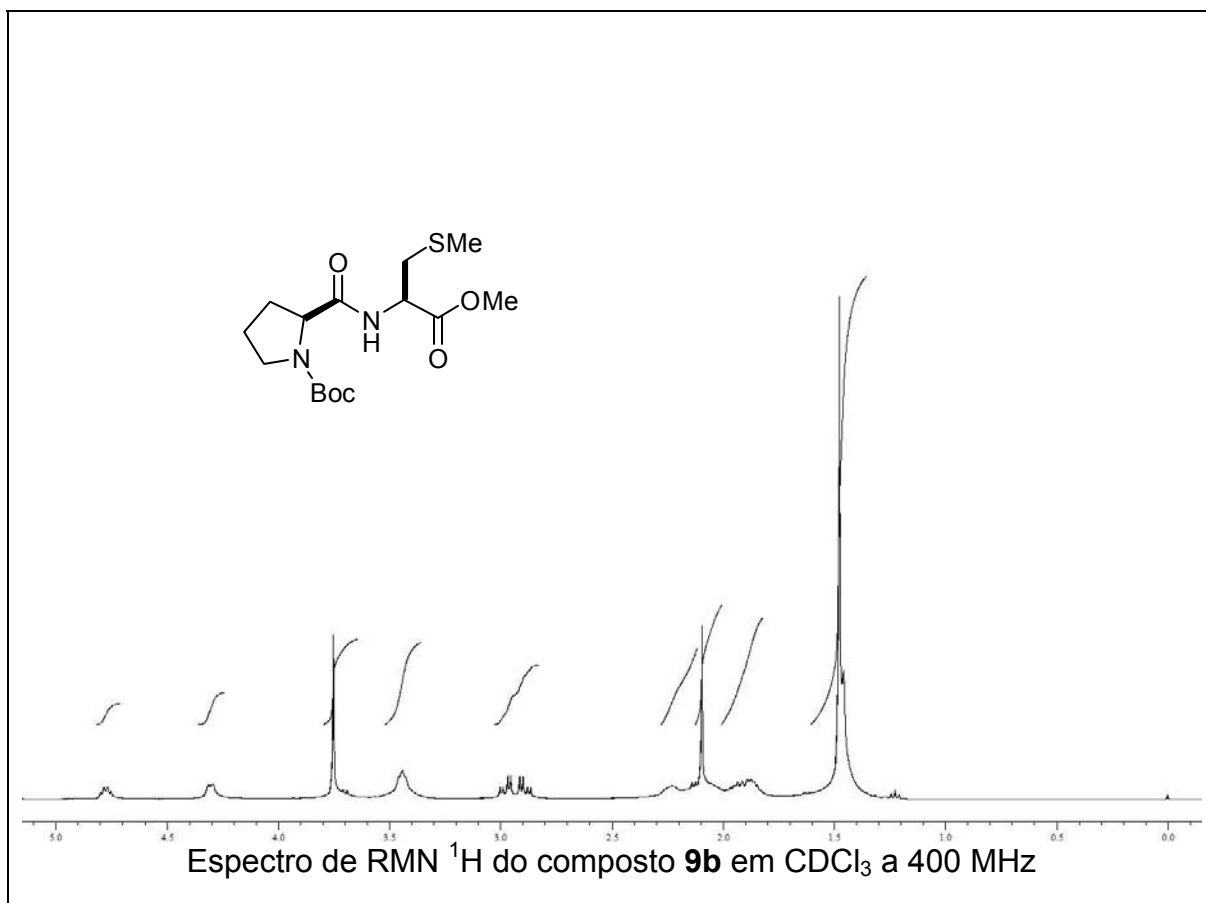


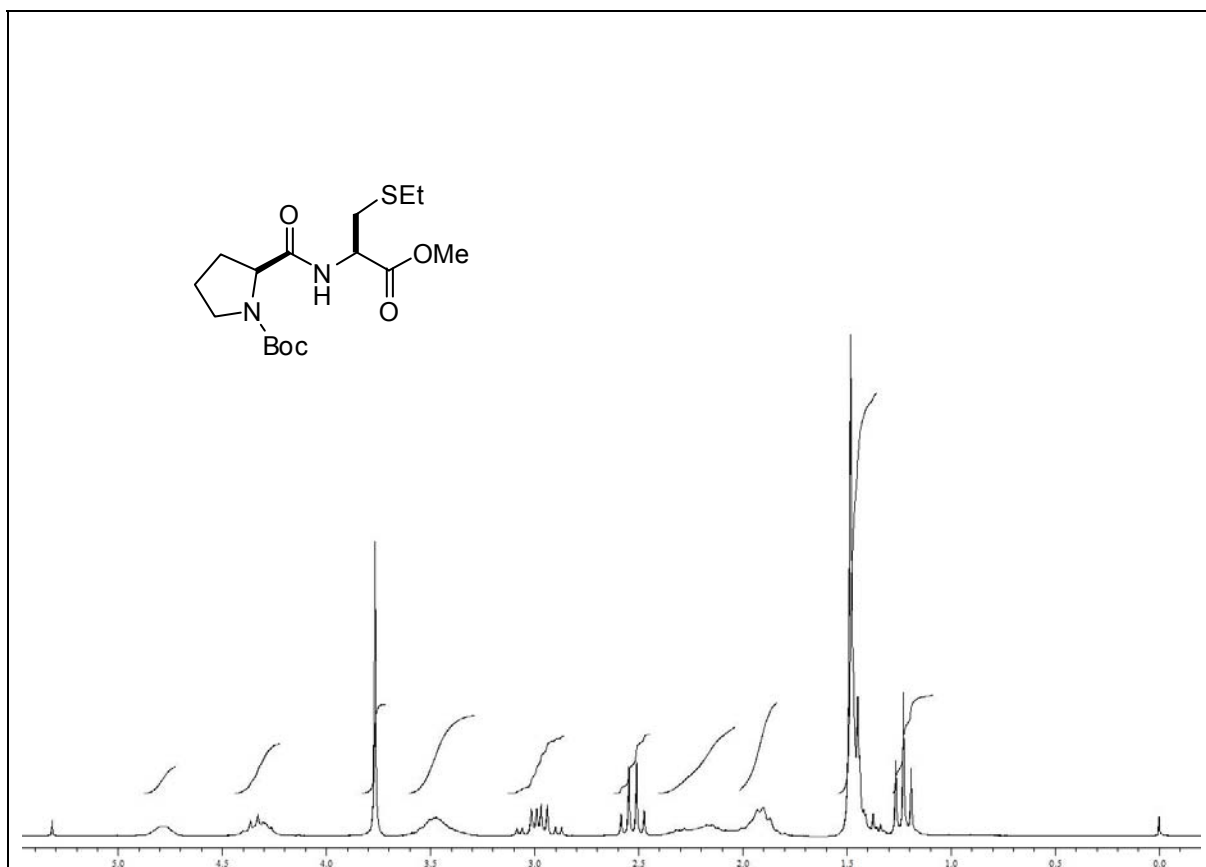




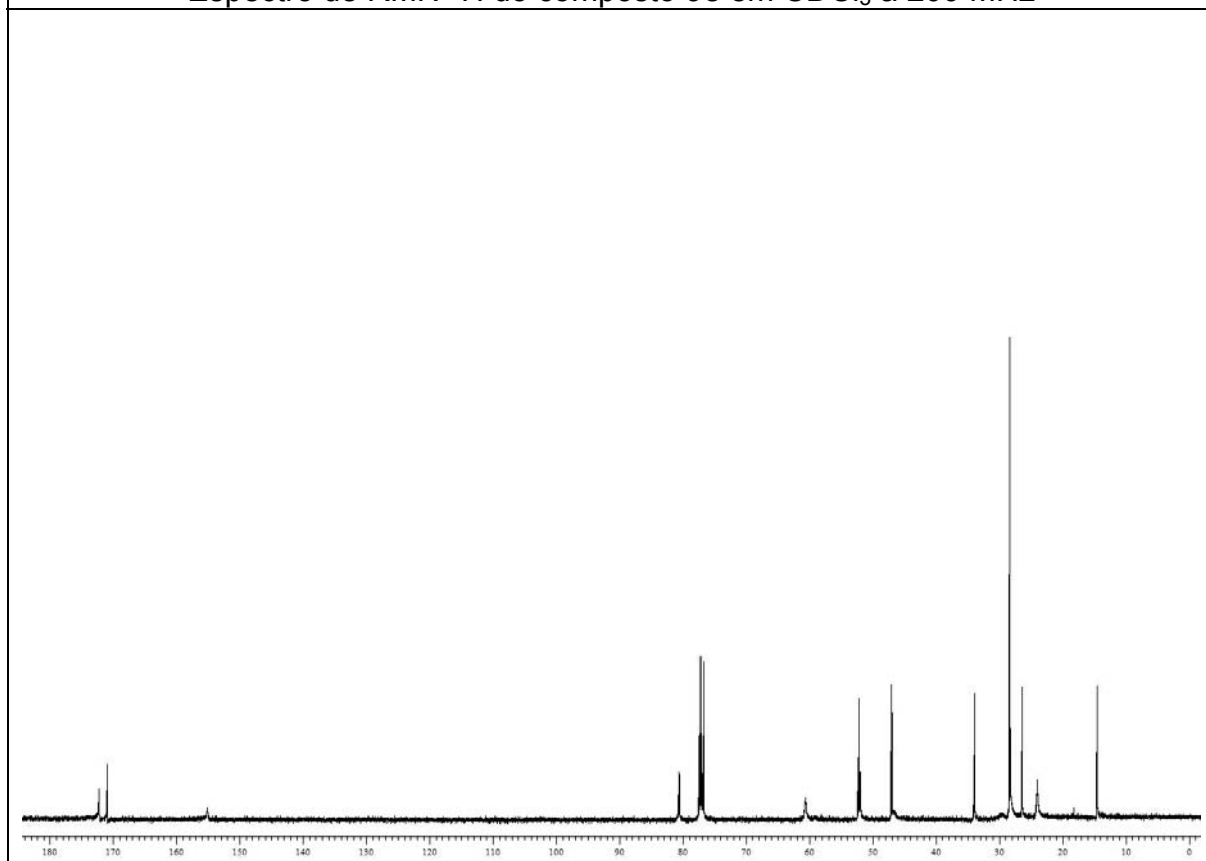




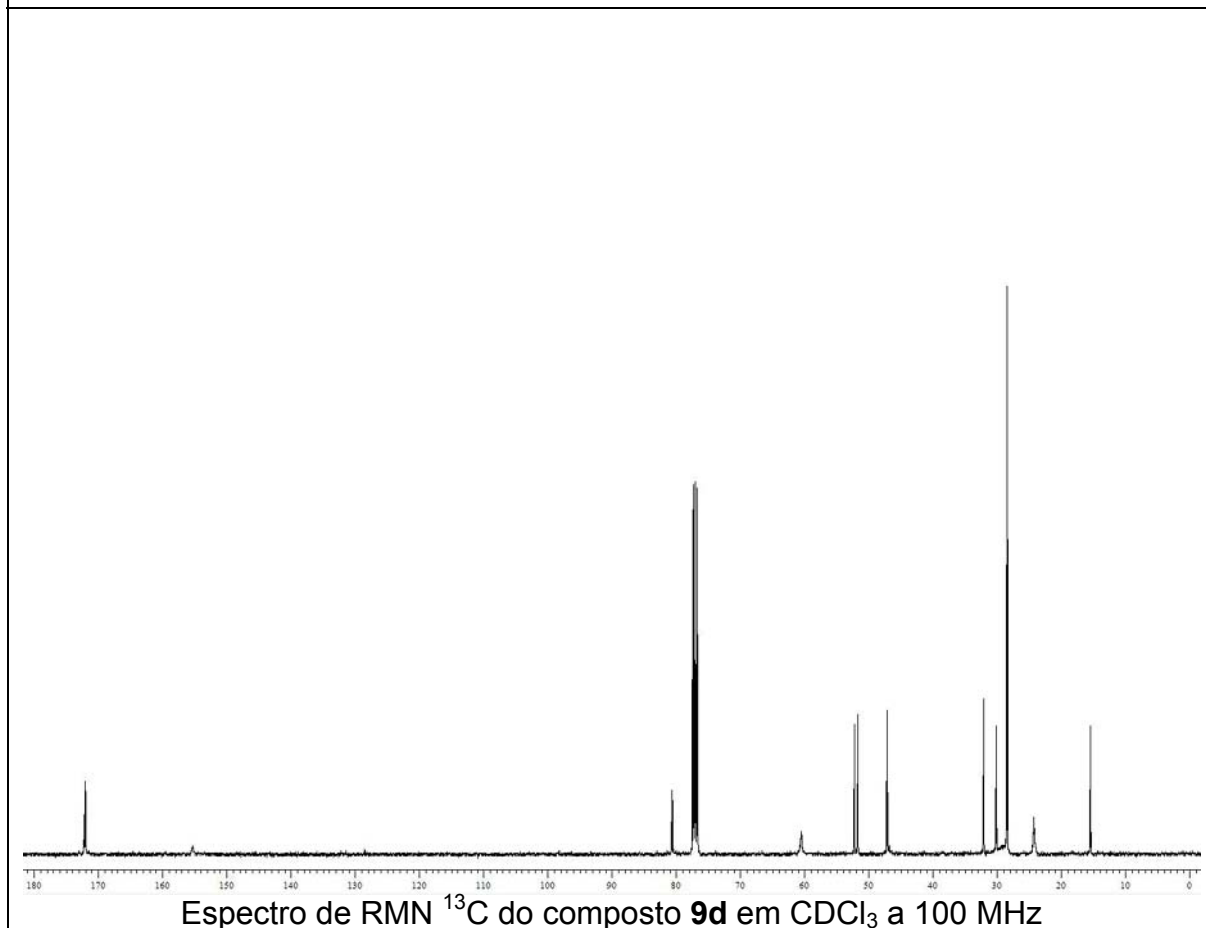
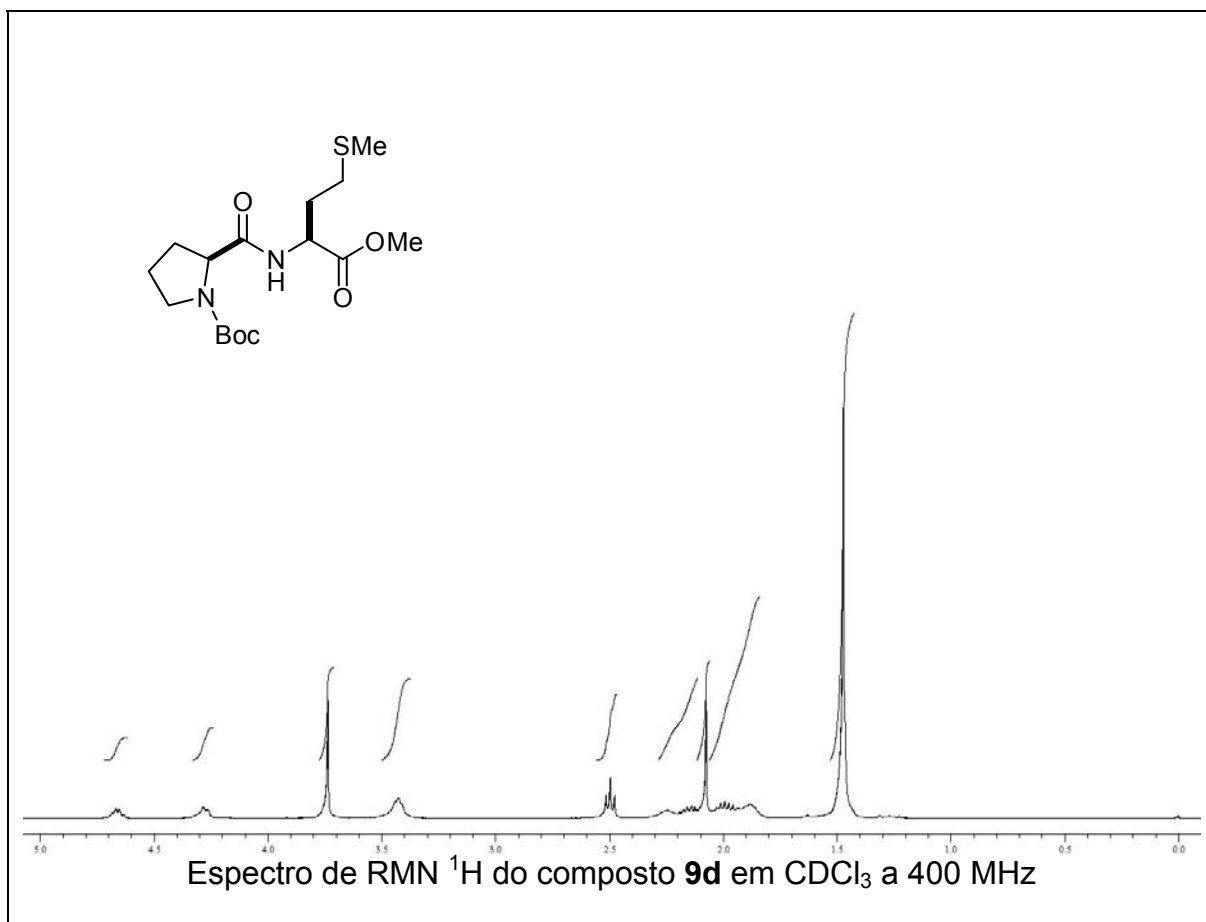


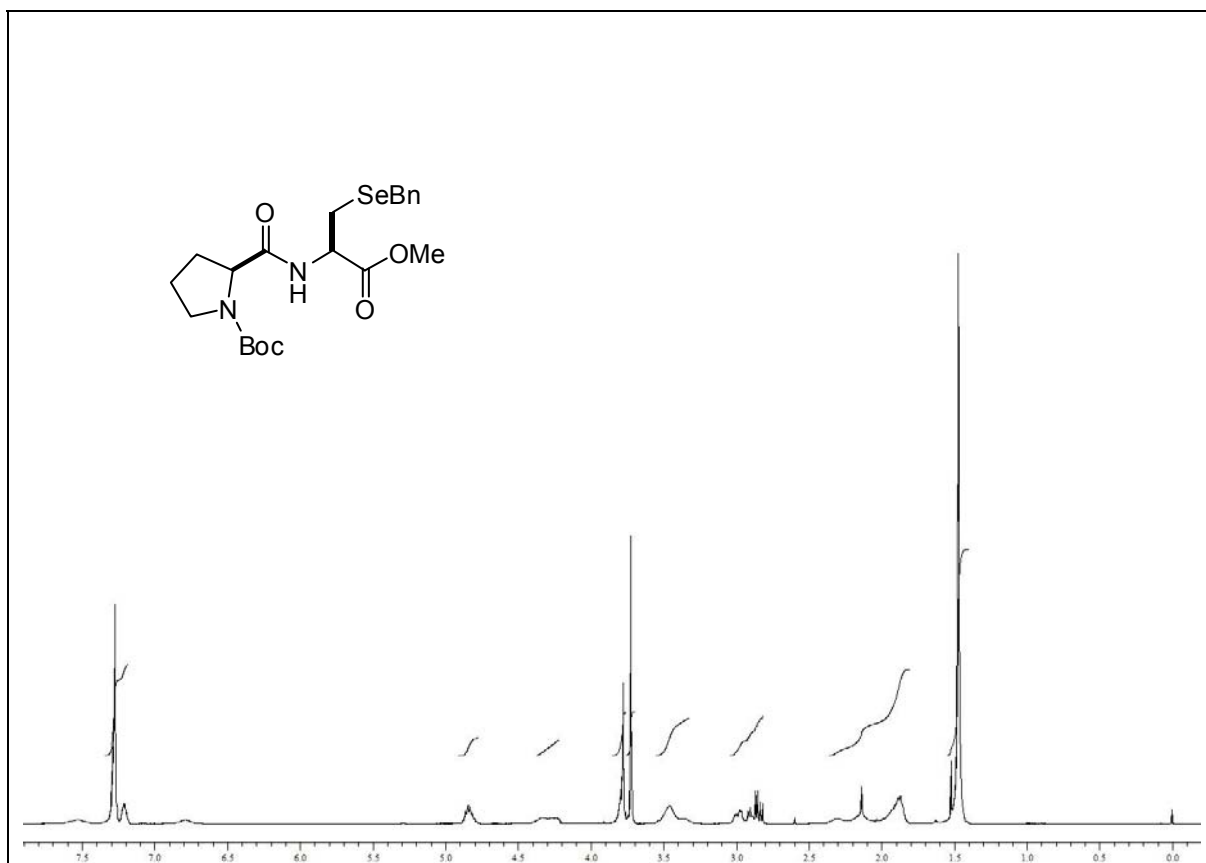


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

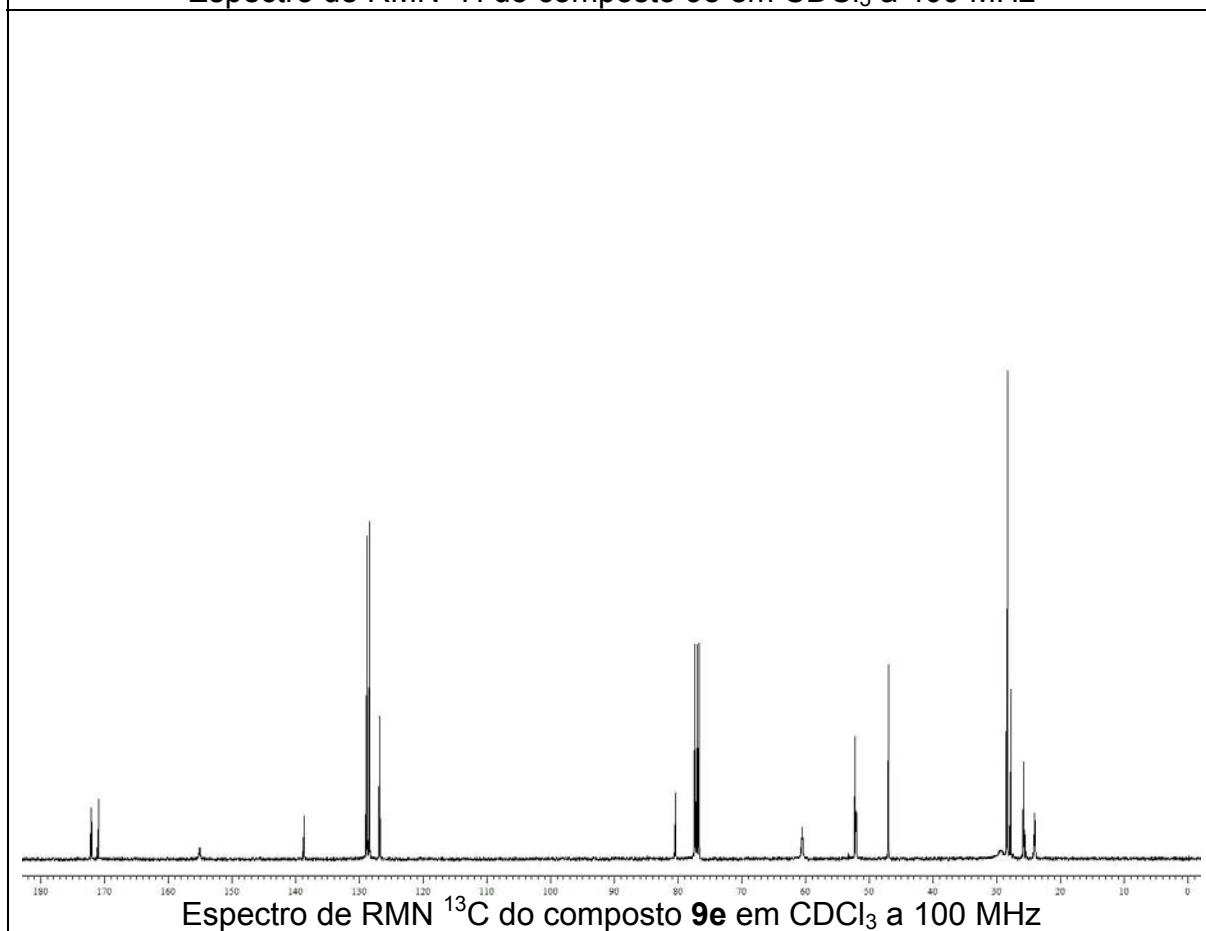


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

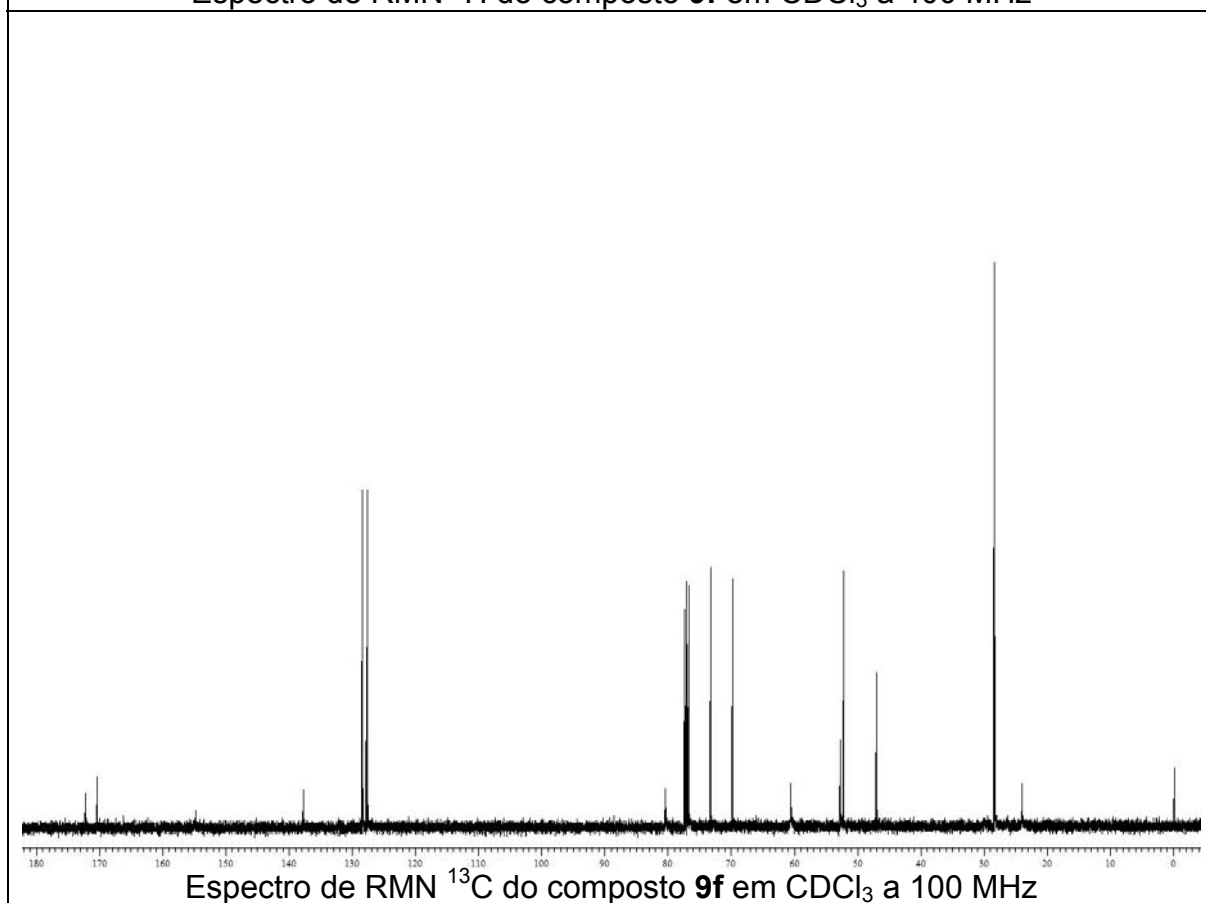
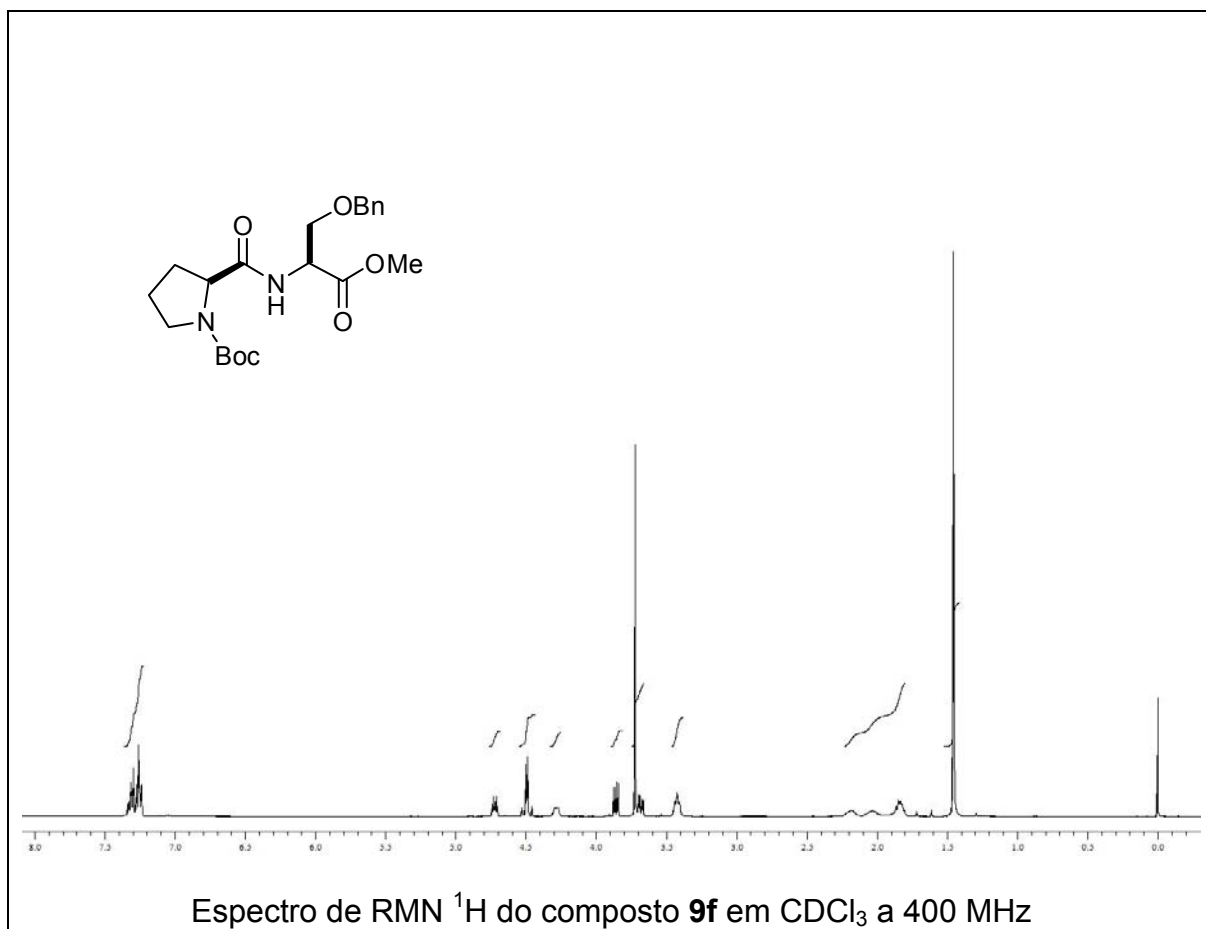


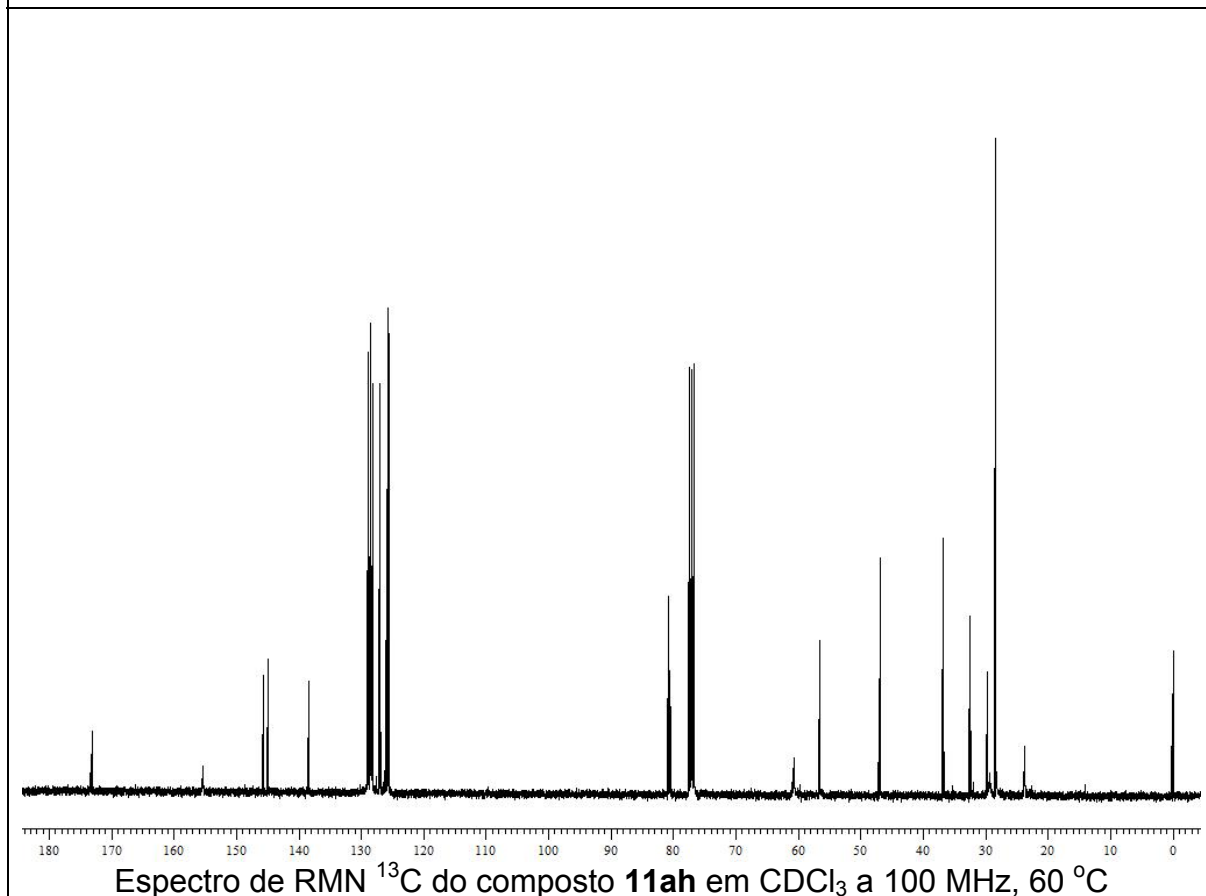
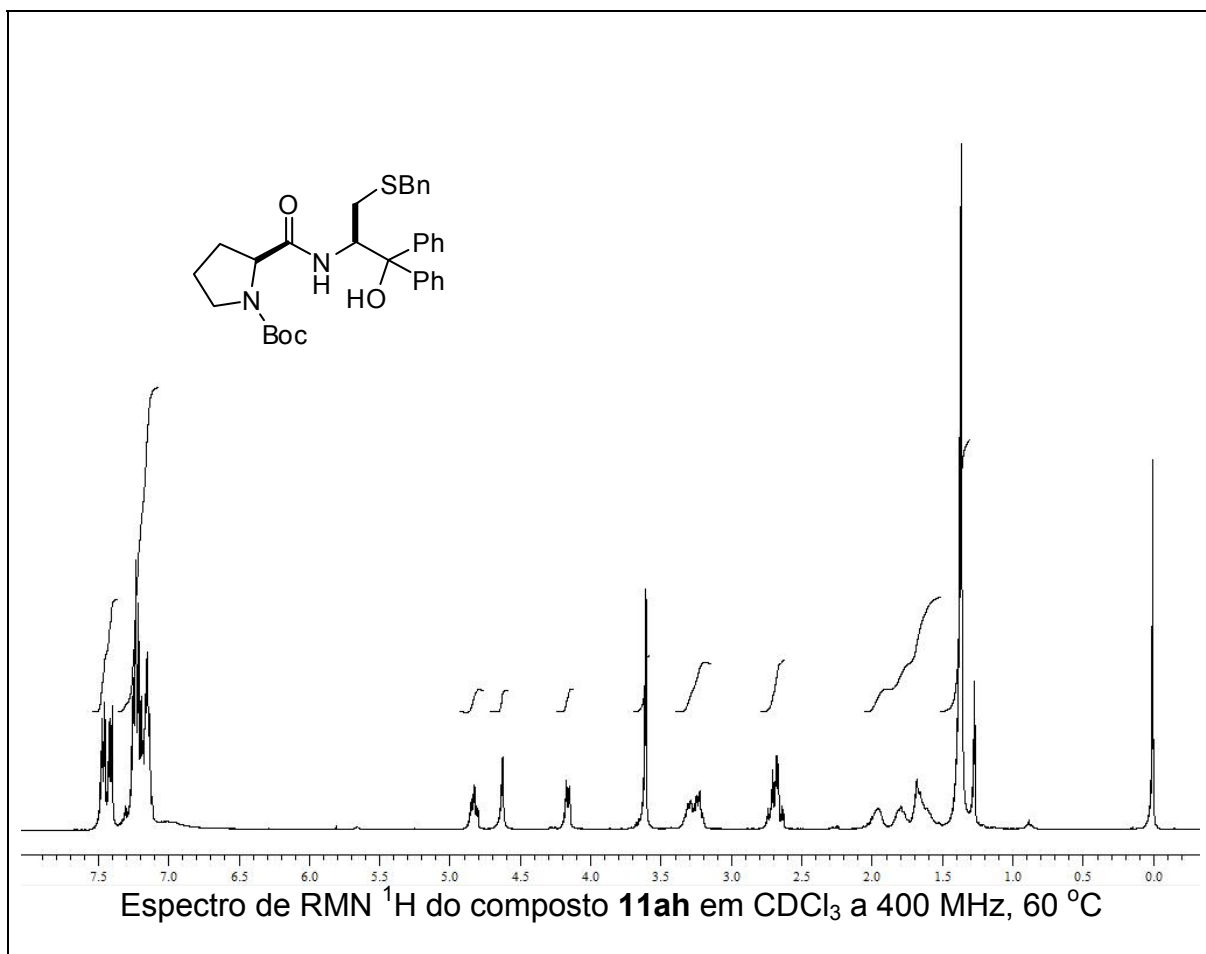


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **9e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

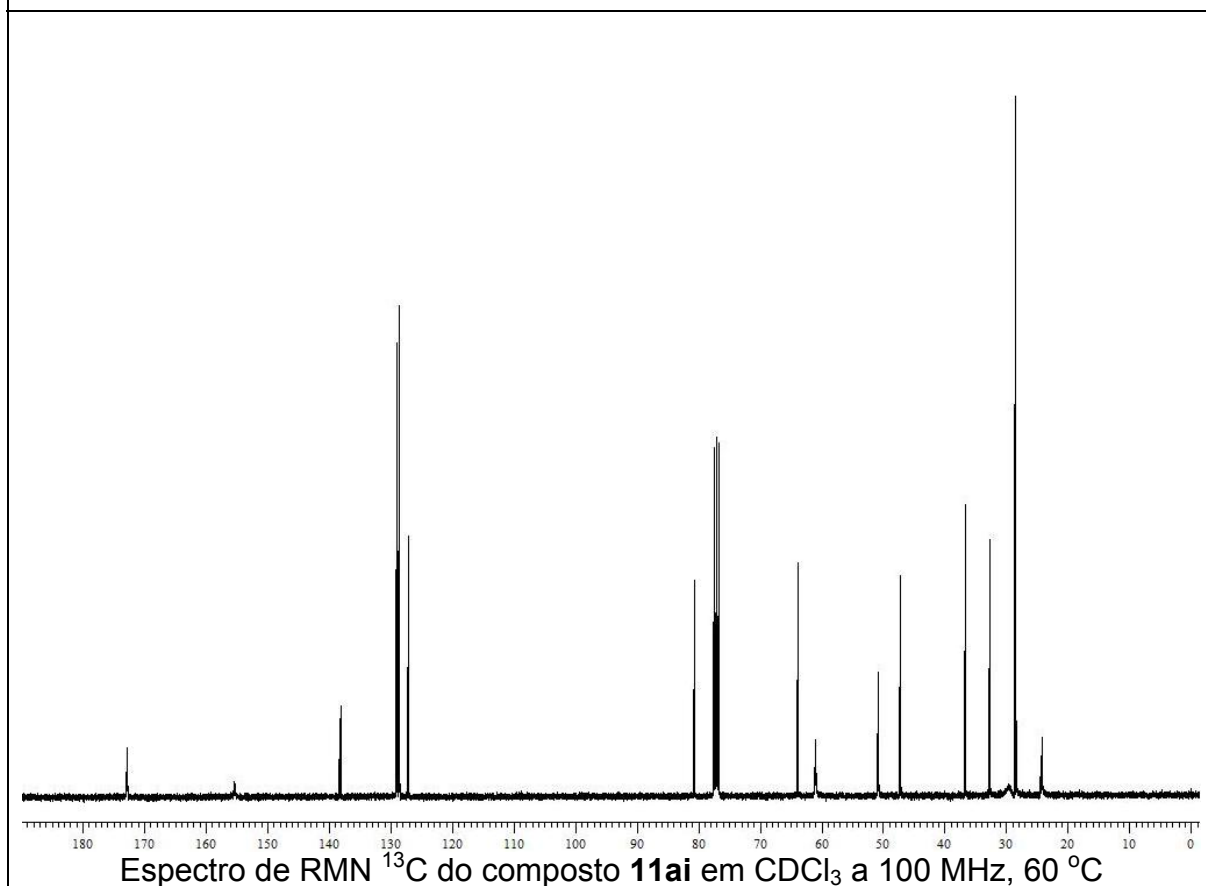
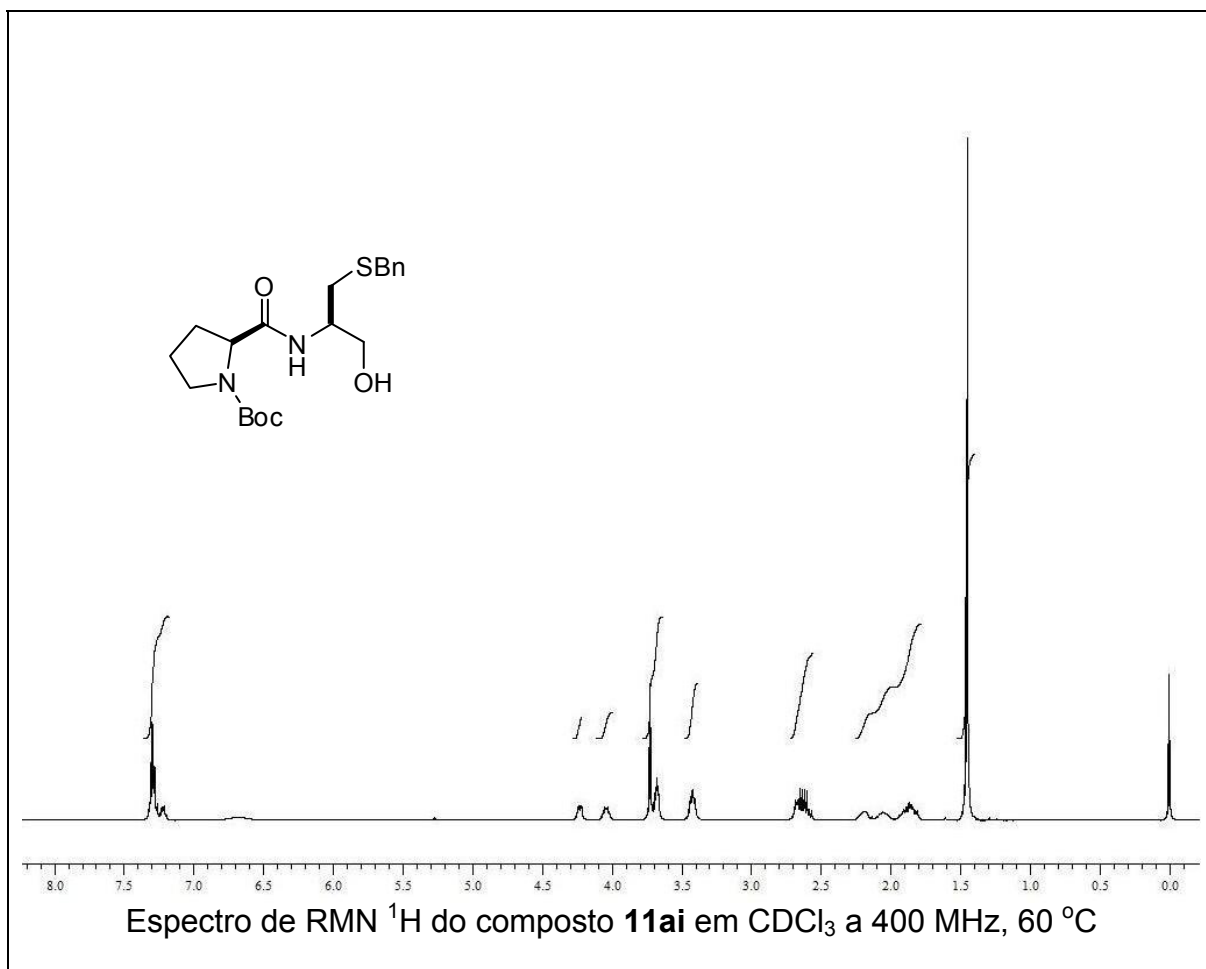


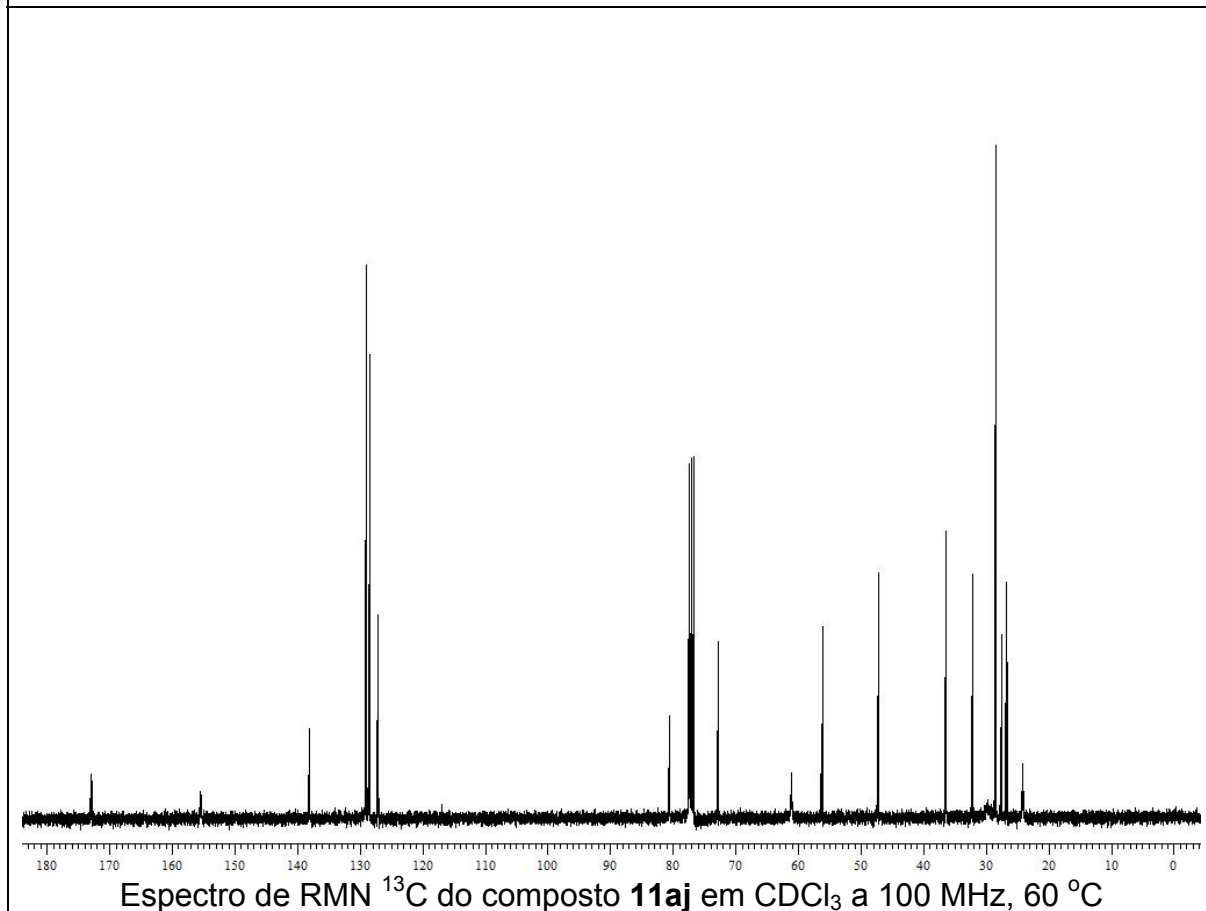
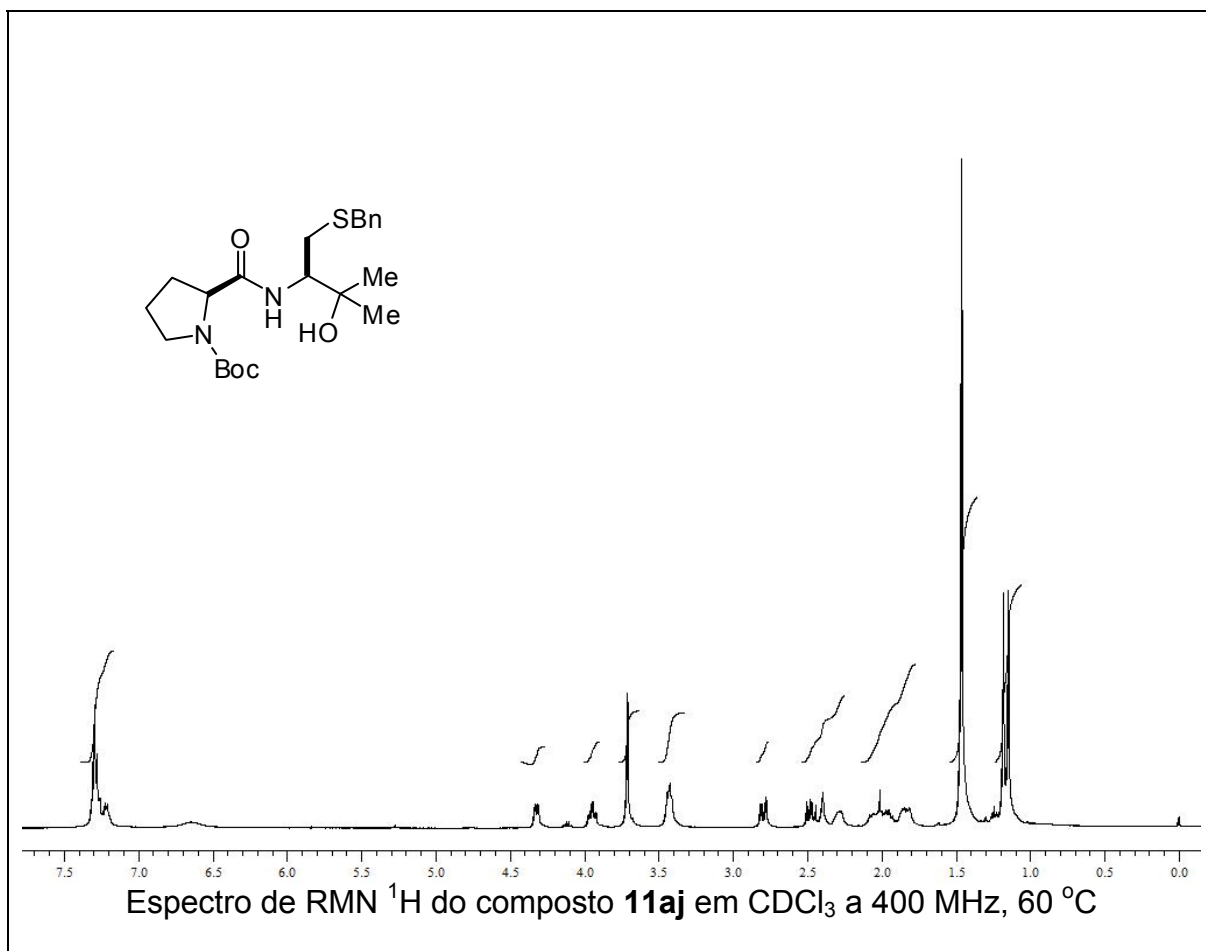
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **9e** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

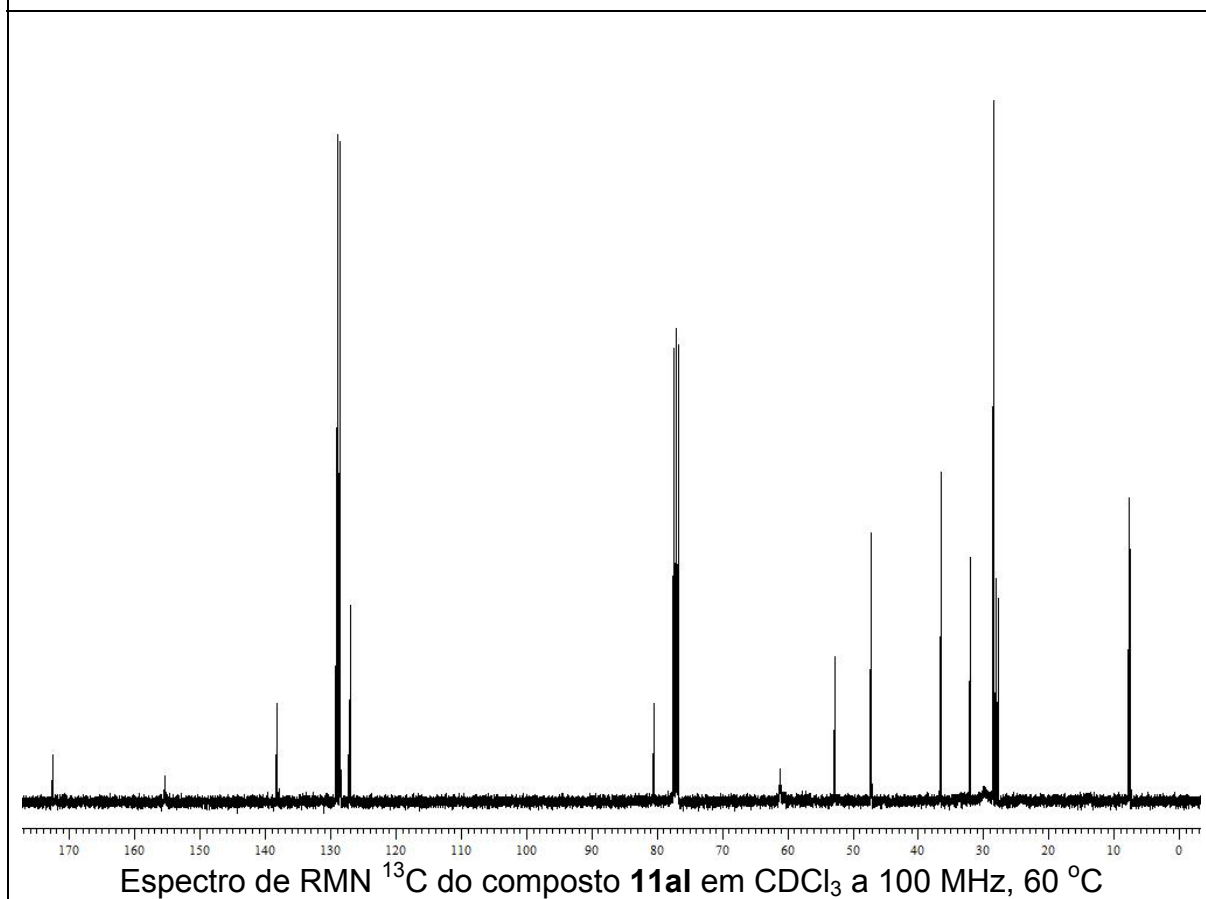
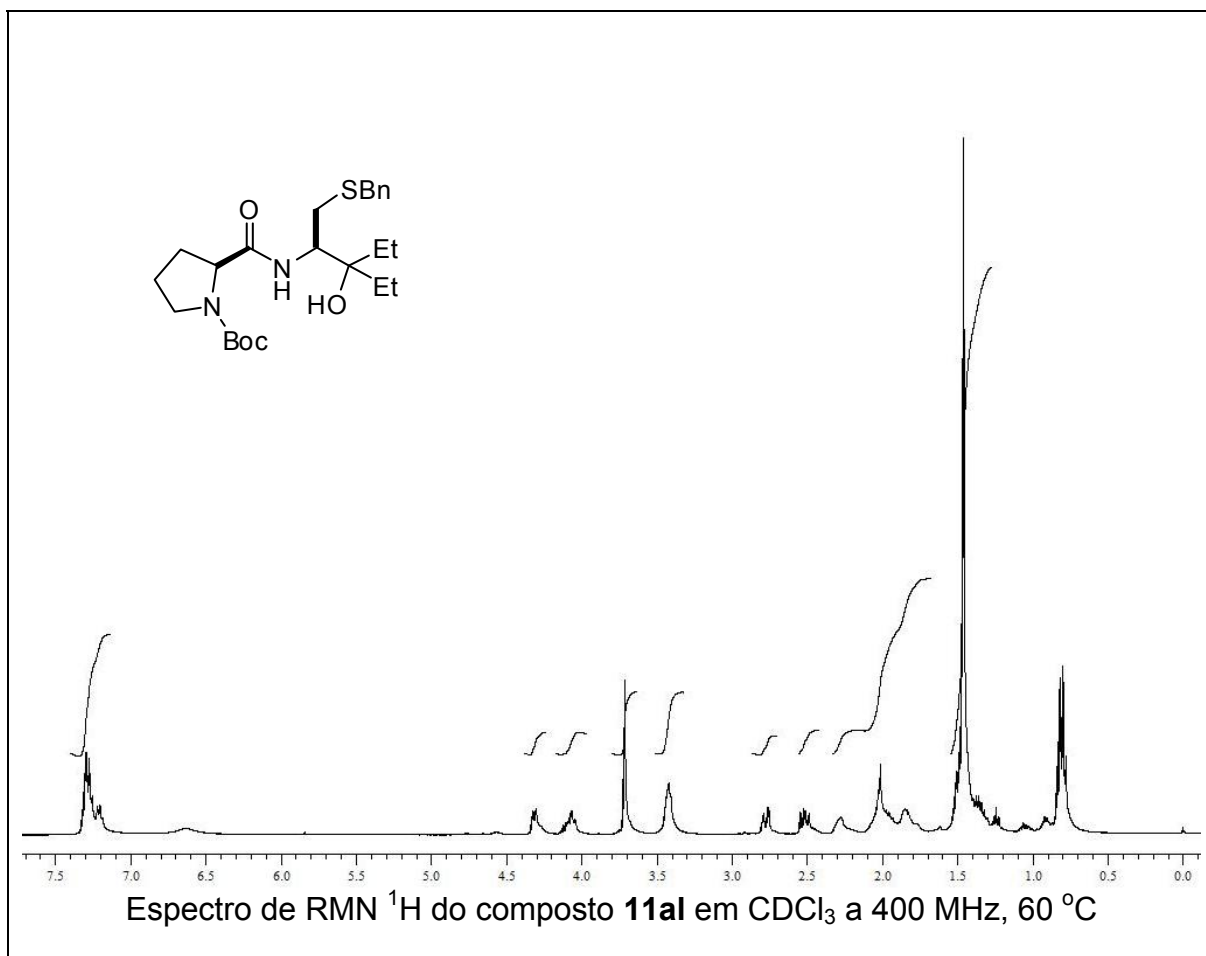


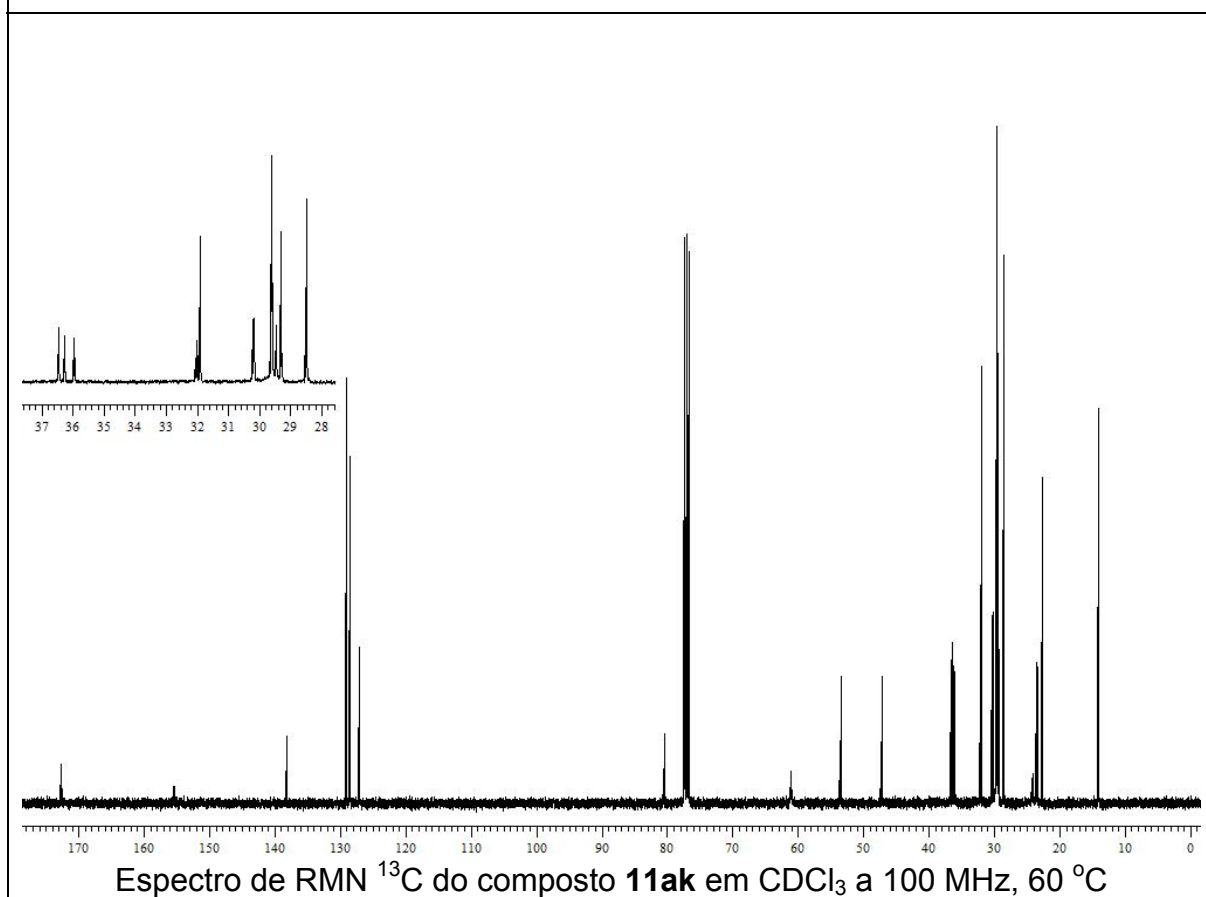
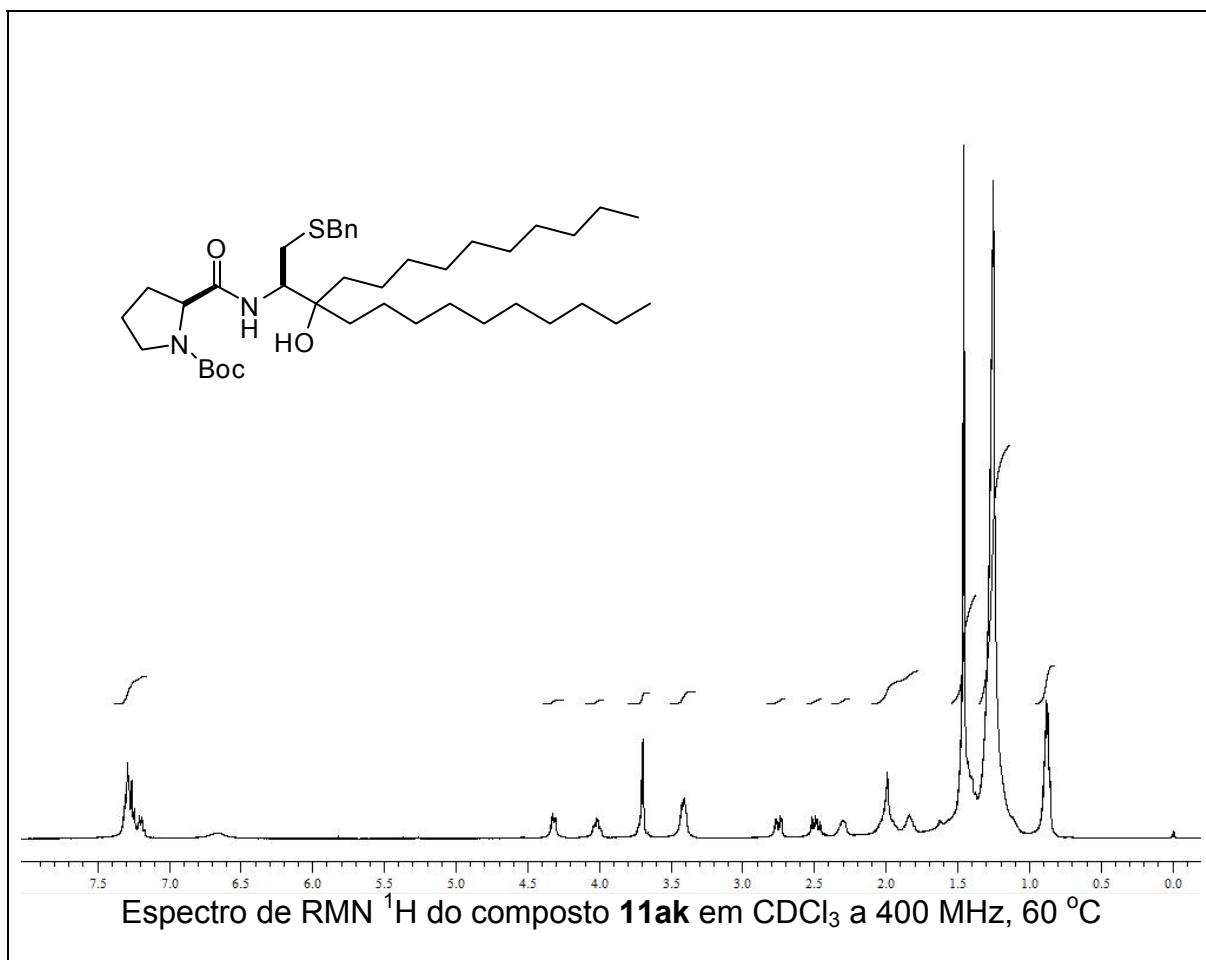


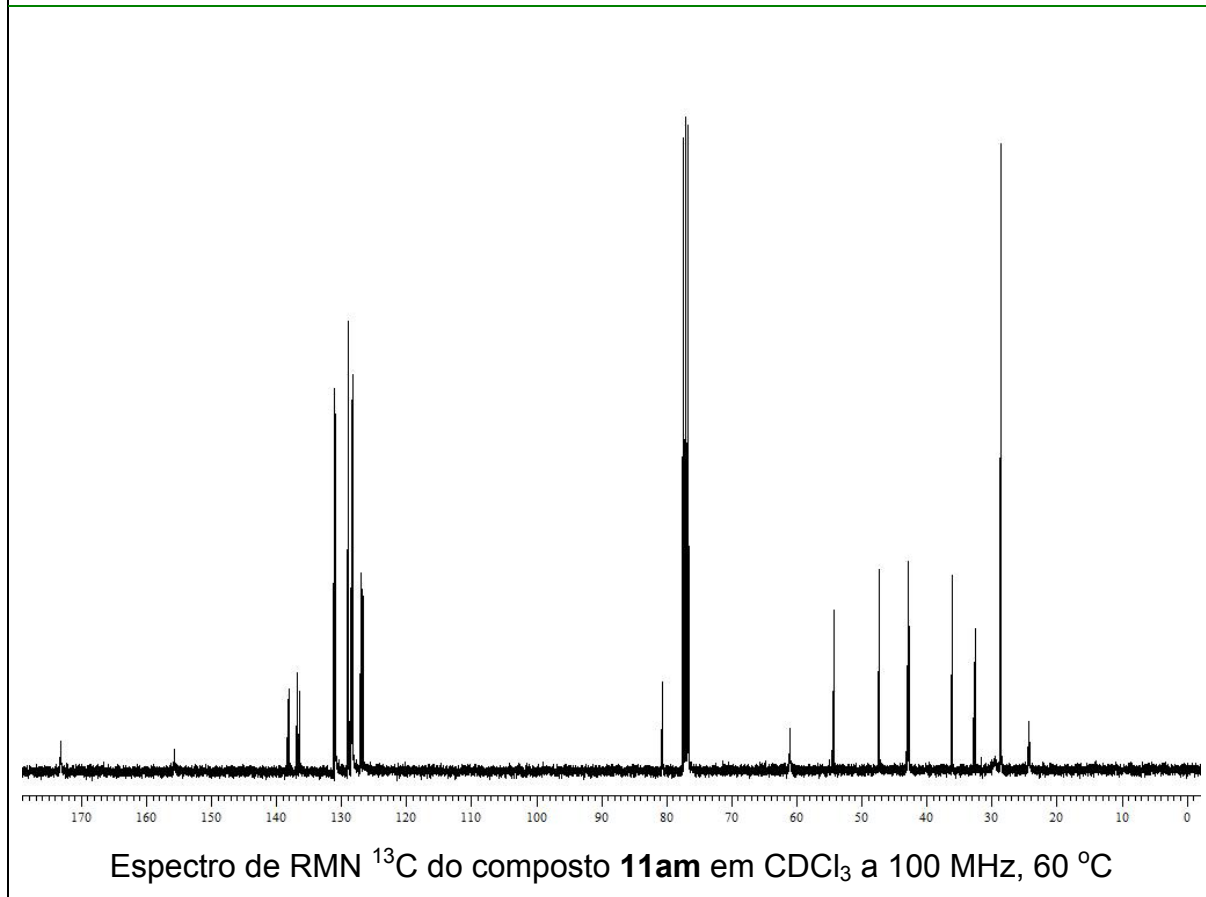
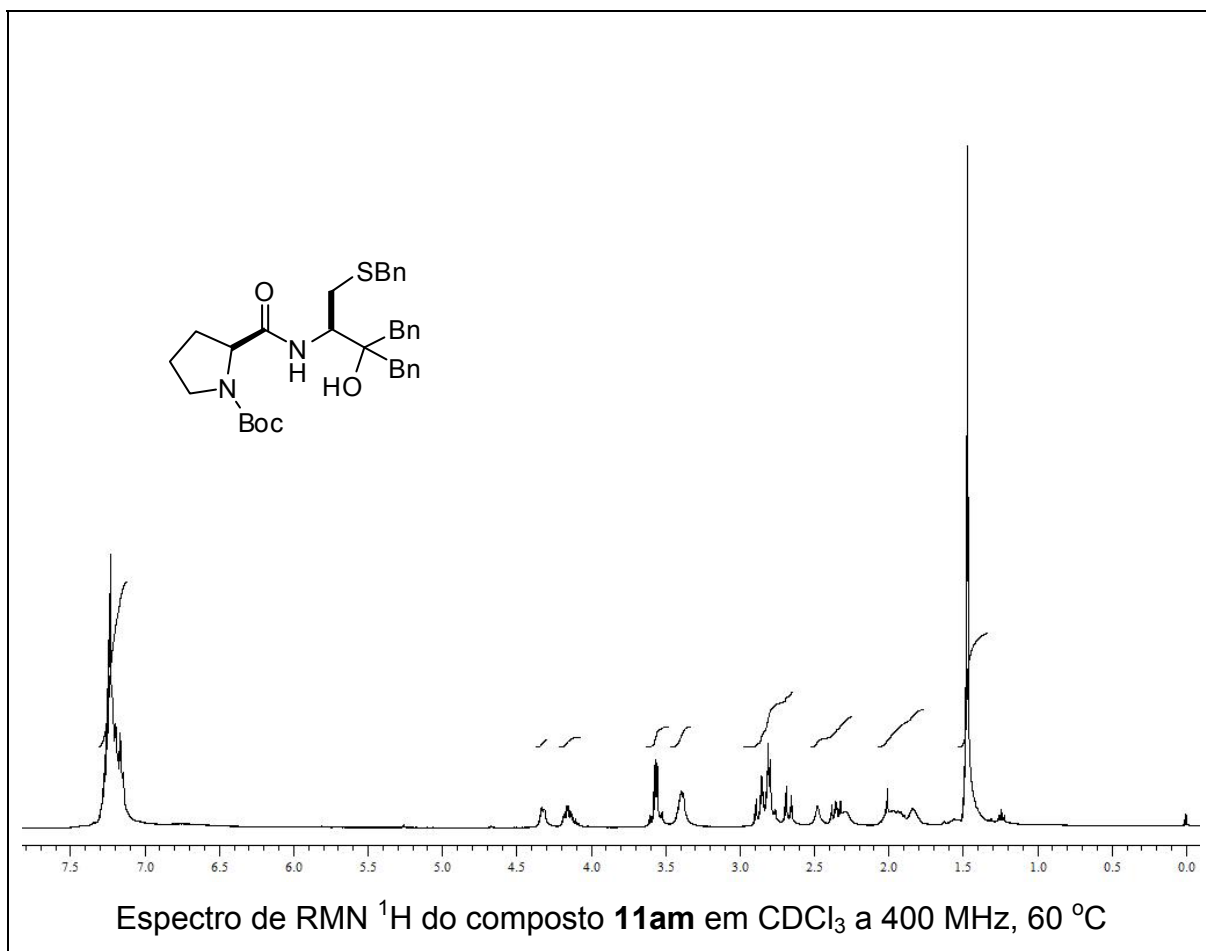


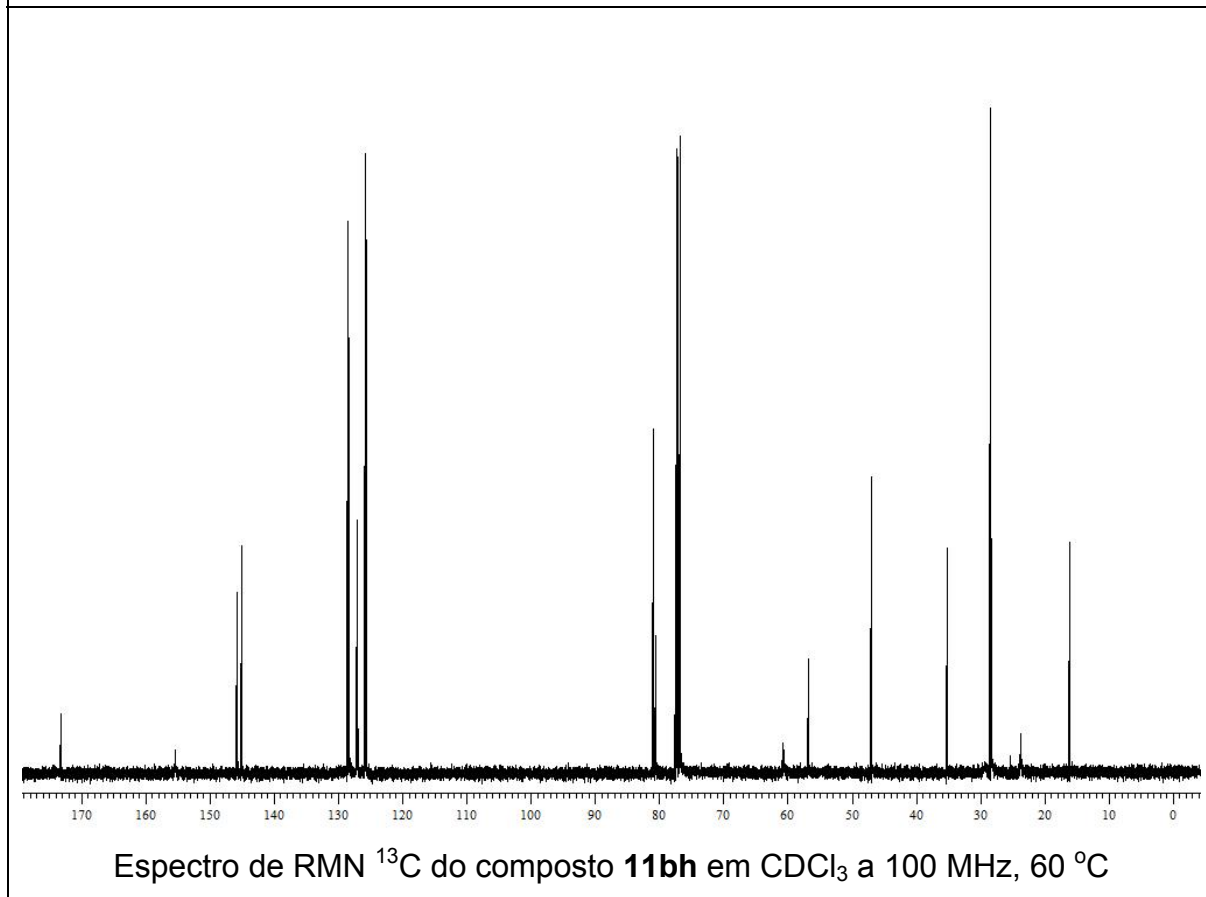
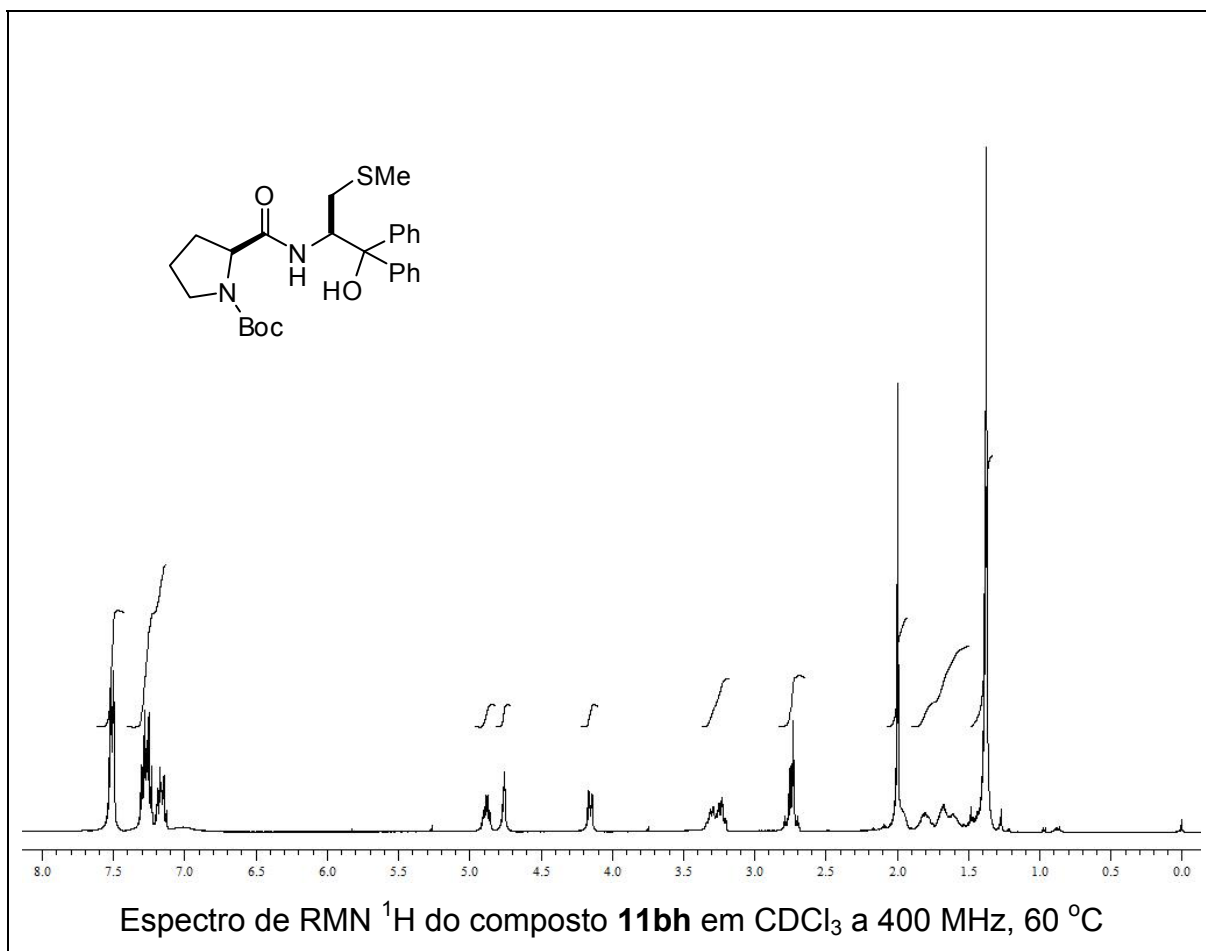


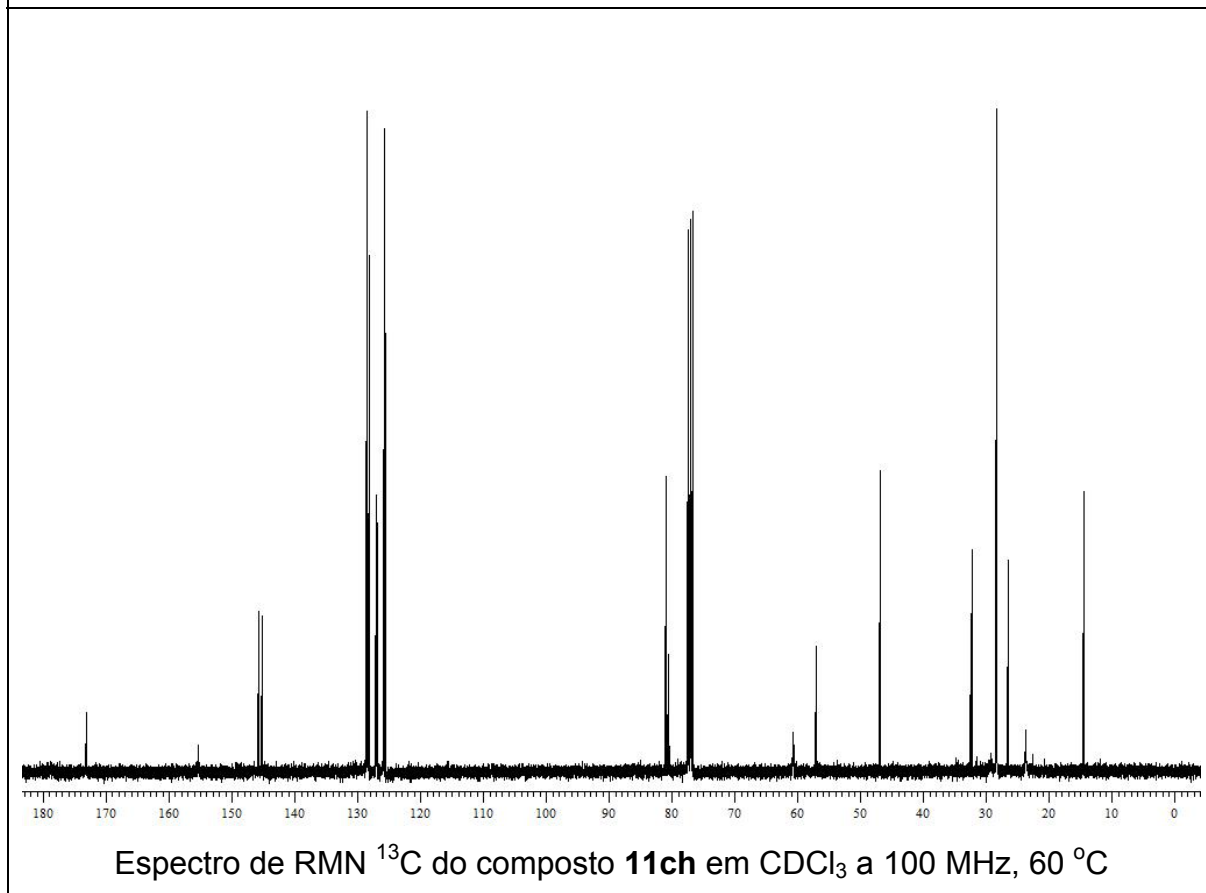
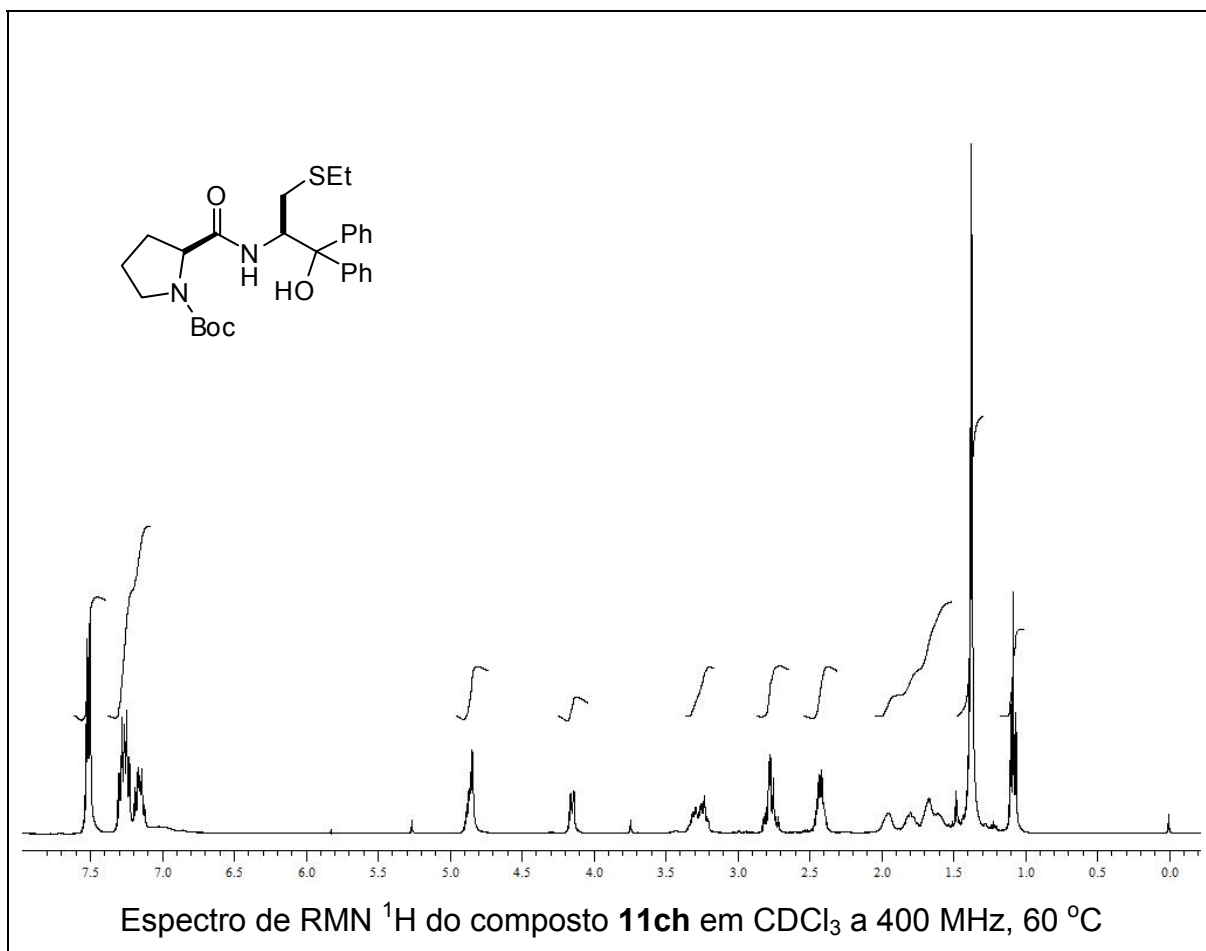


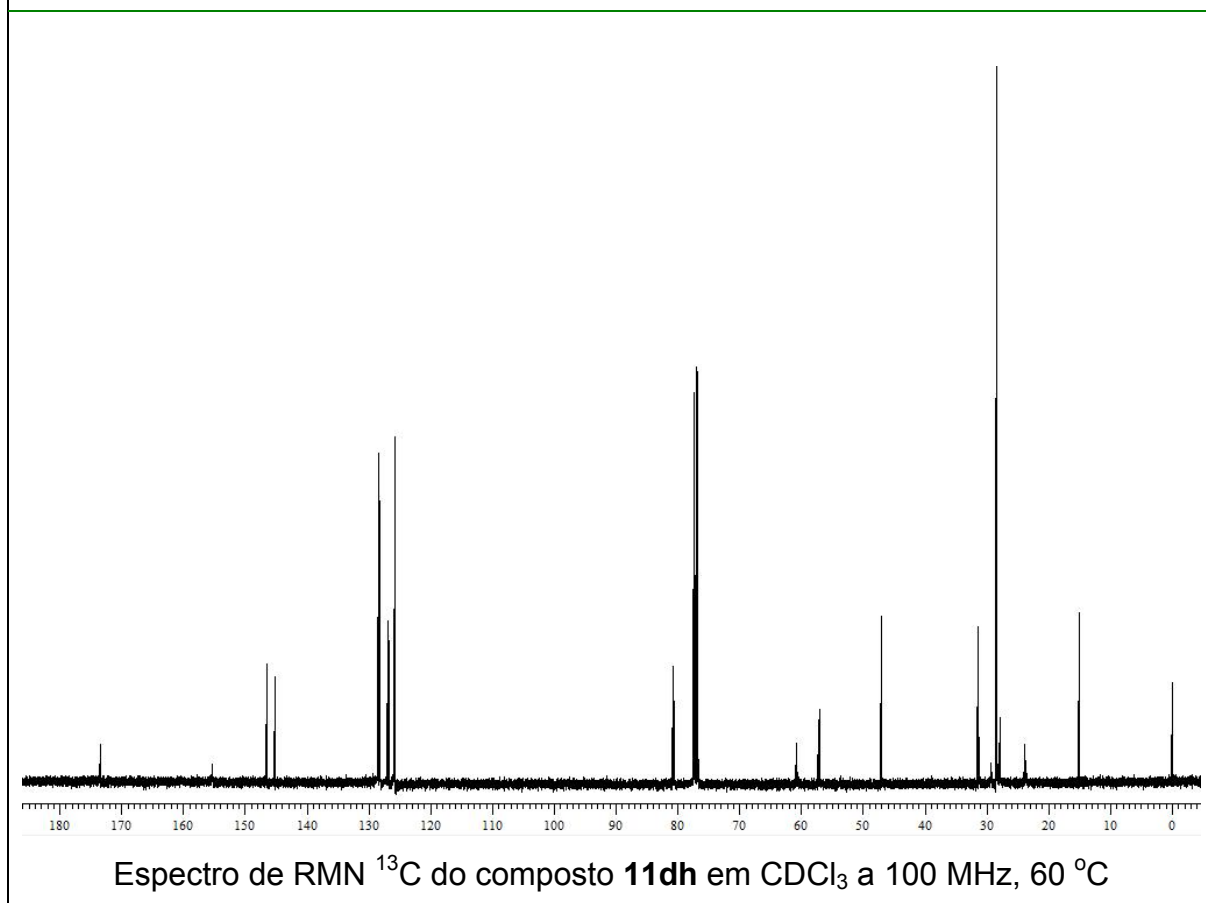
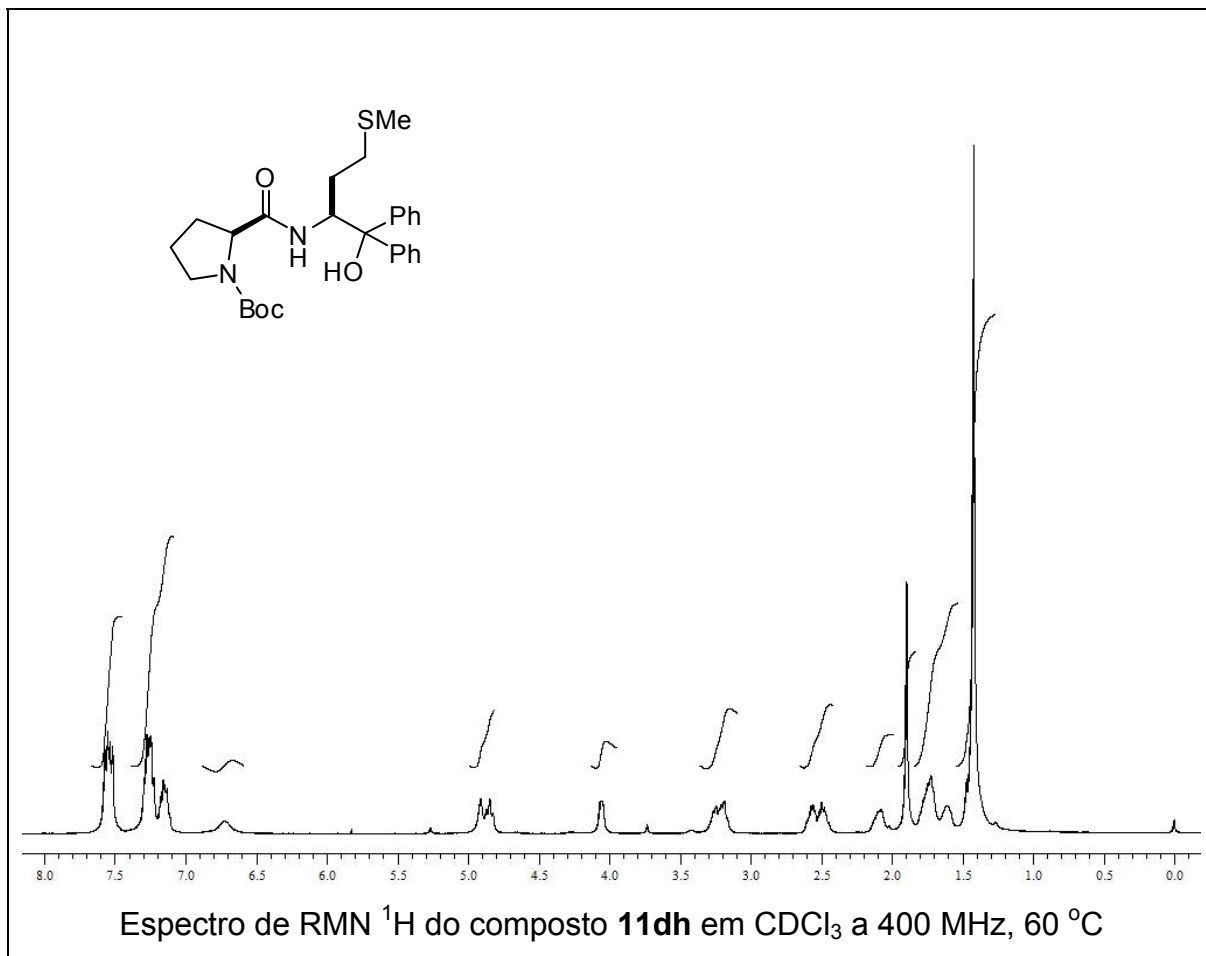




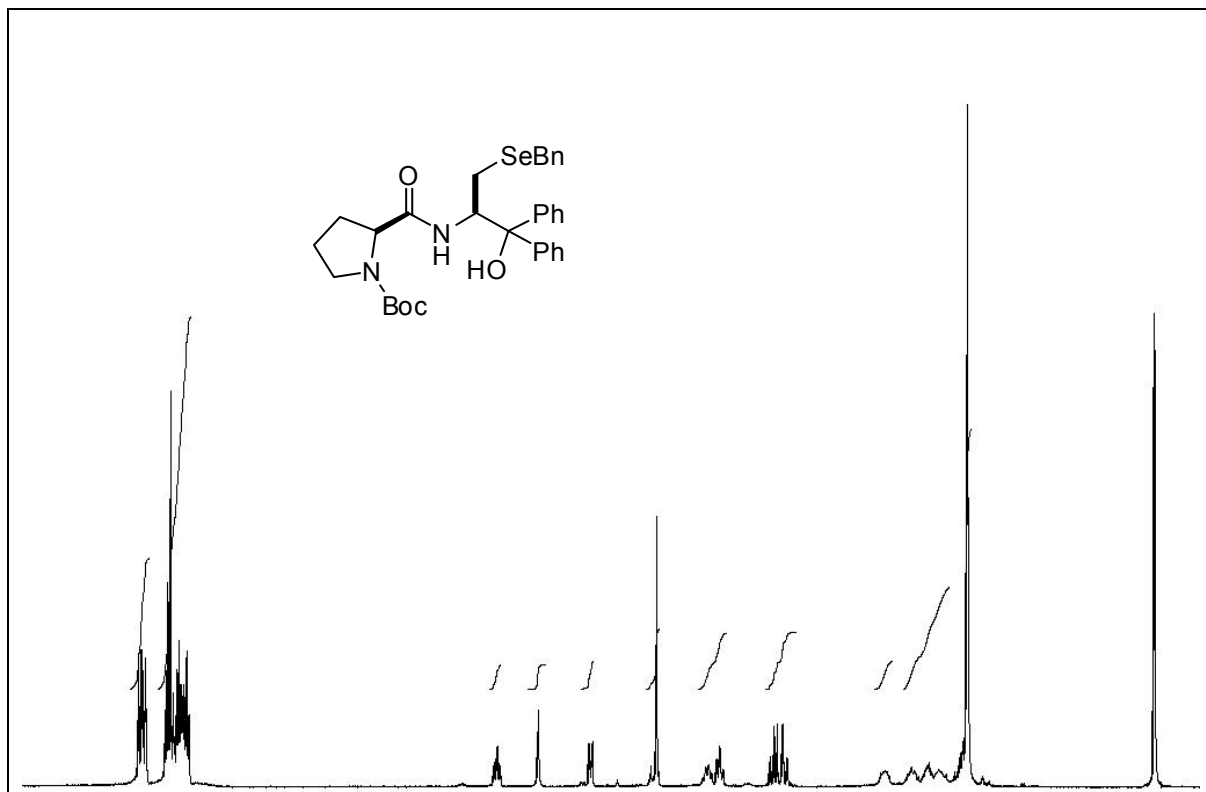




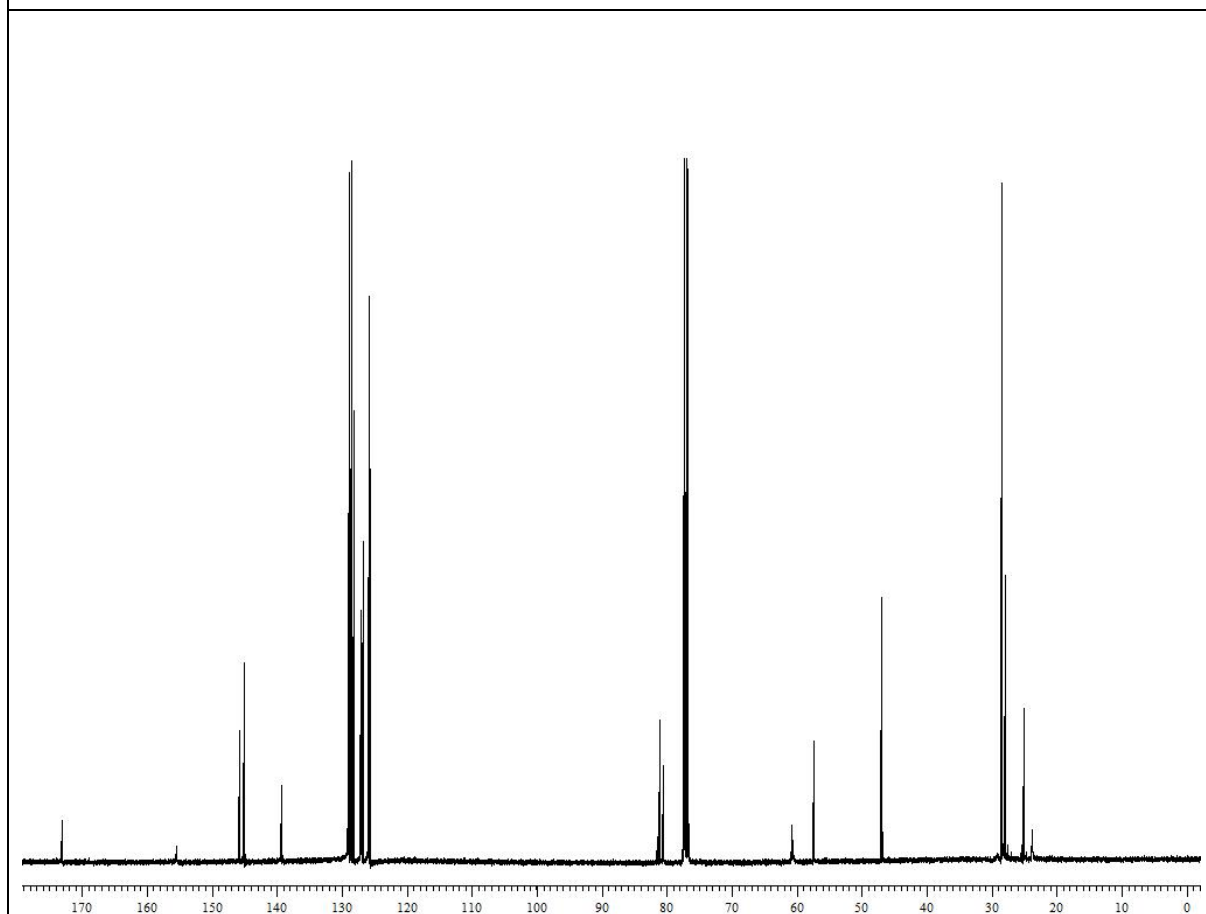




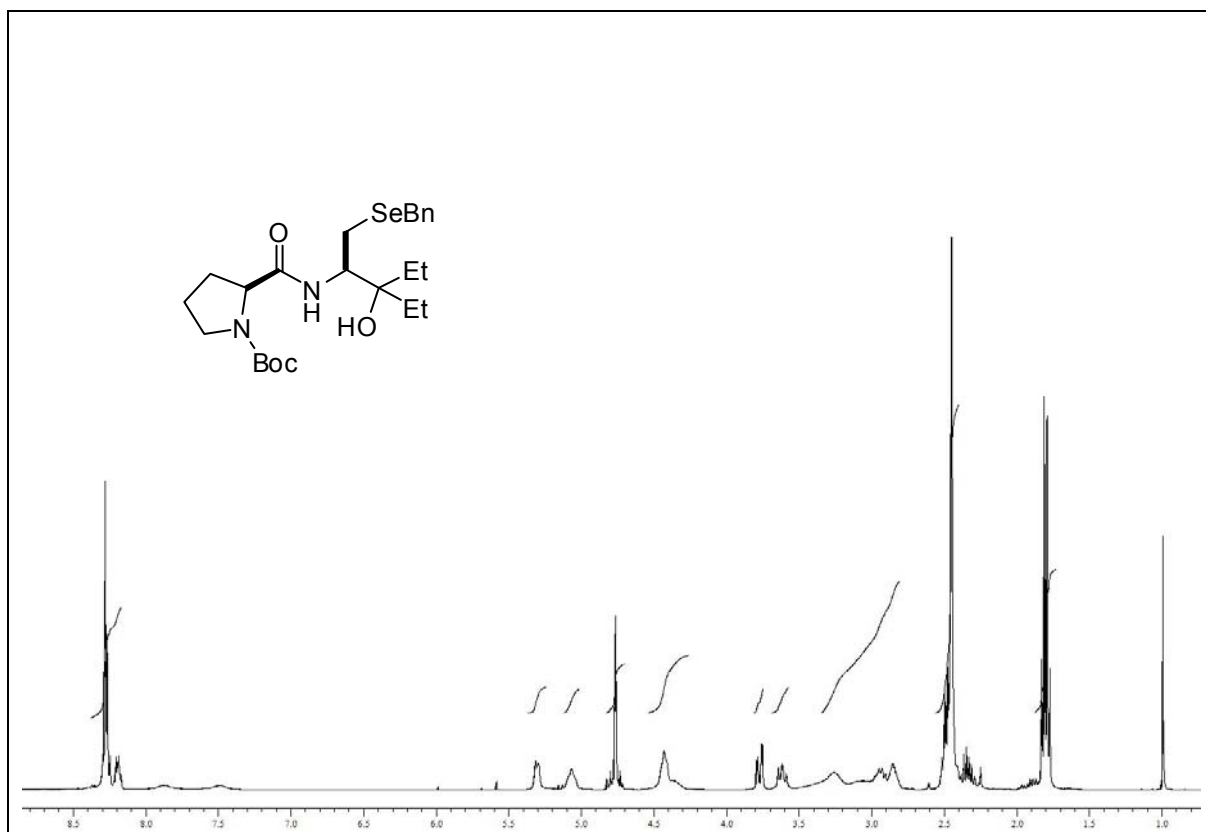




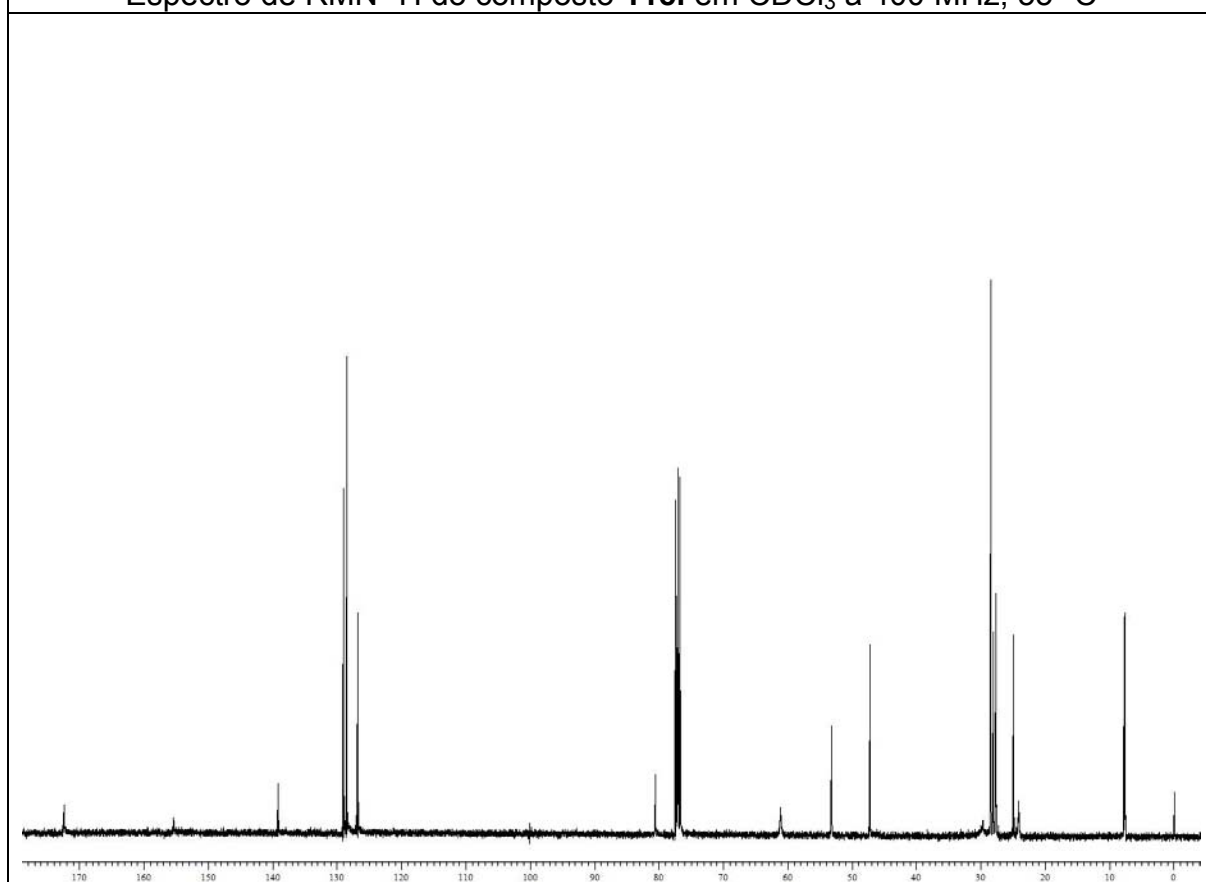
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11eh** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 60 °C



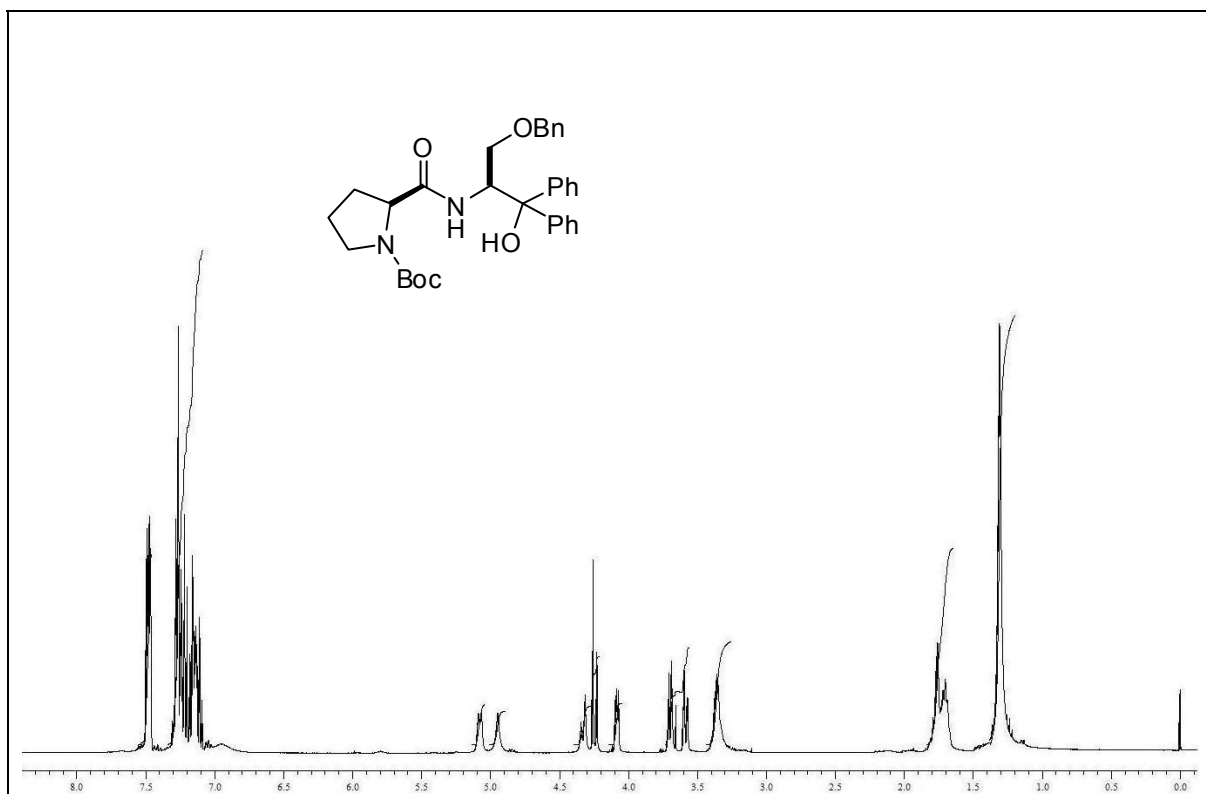
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11eh** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 60 °C



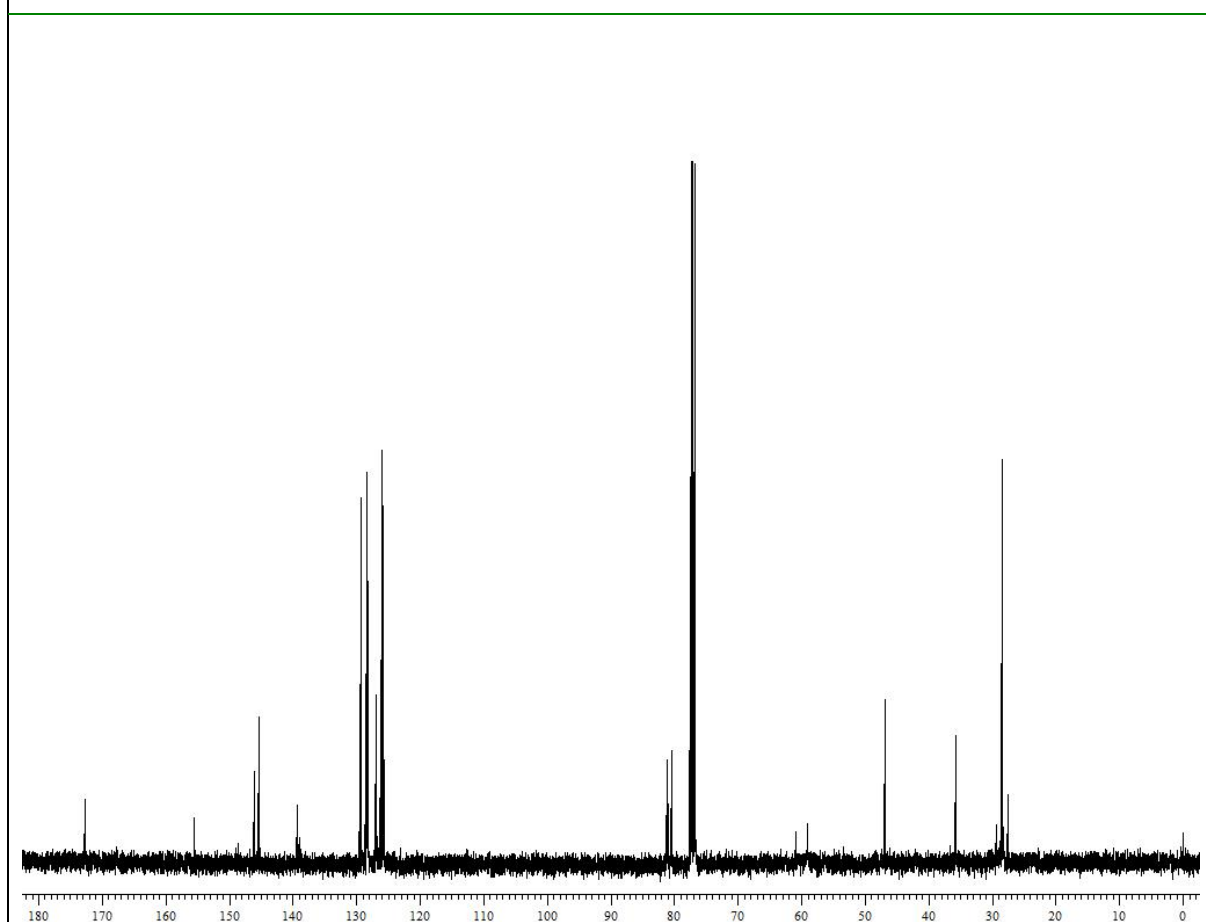
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11eI** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 55 °C



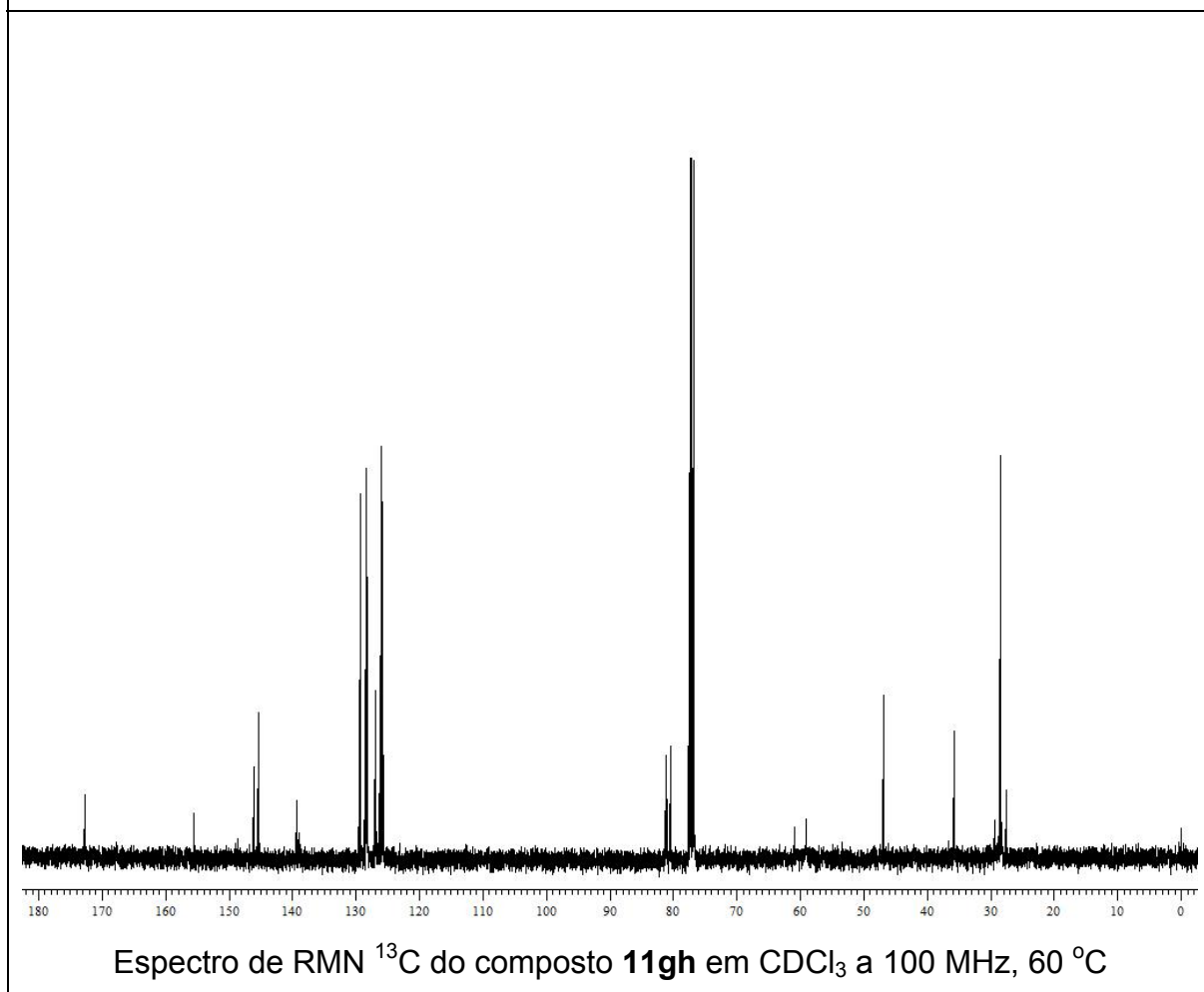
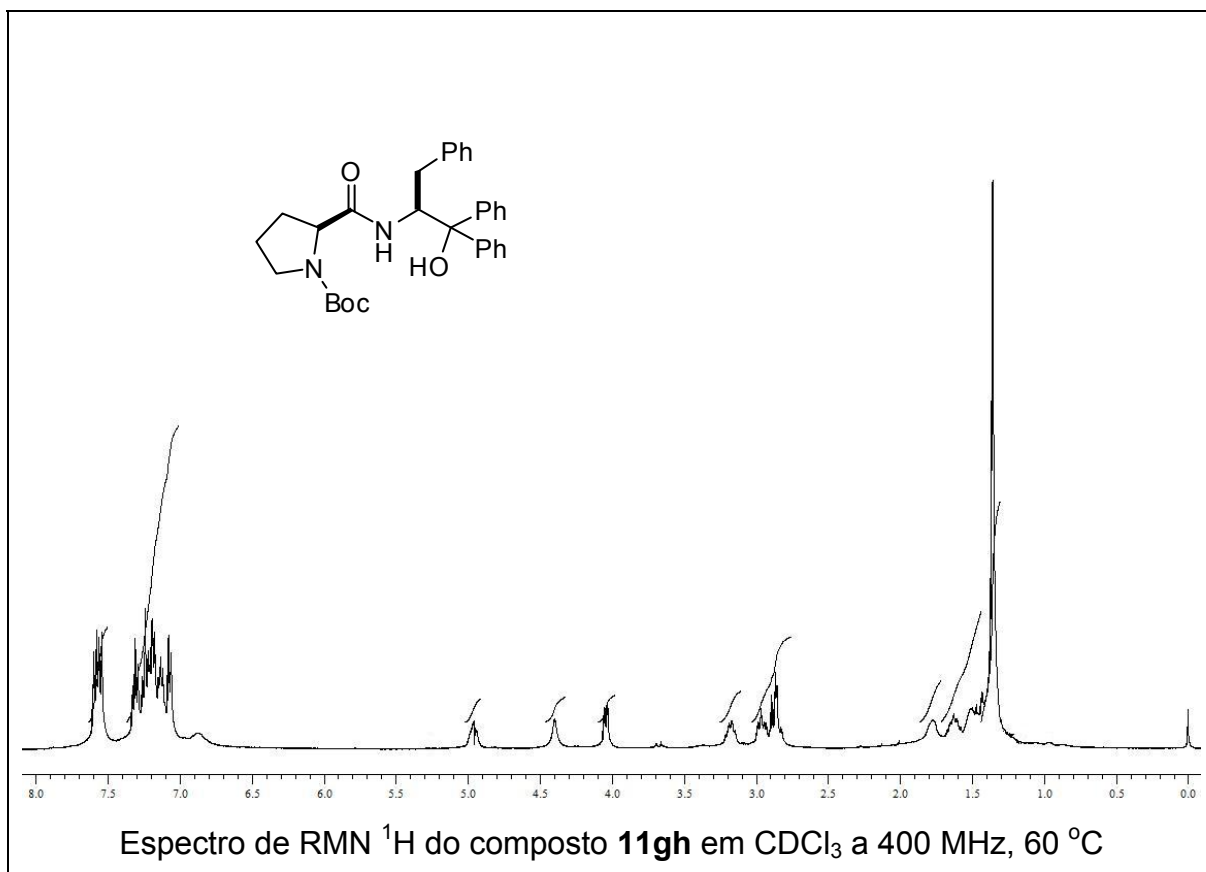
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11eI** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 55 °C

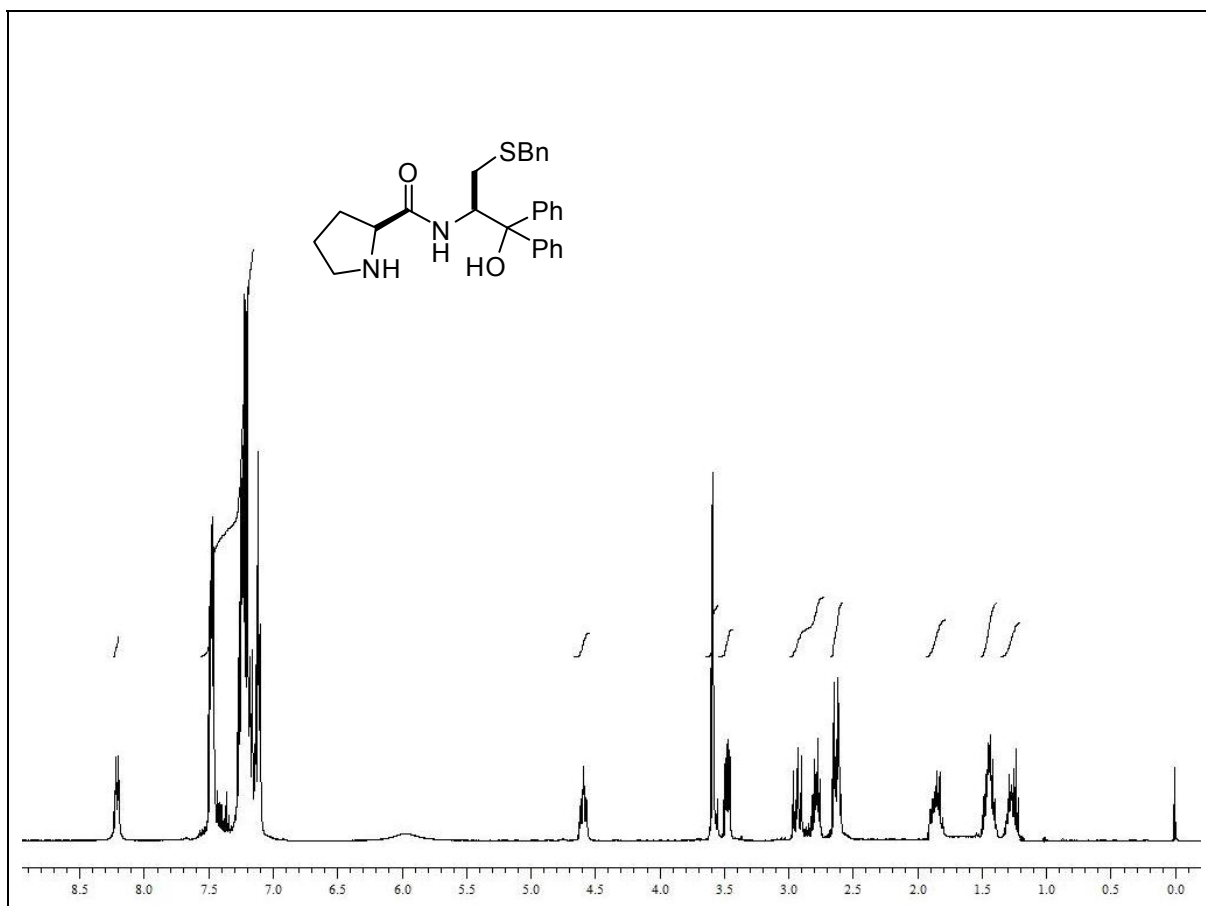


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11fh** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 55 °C

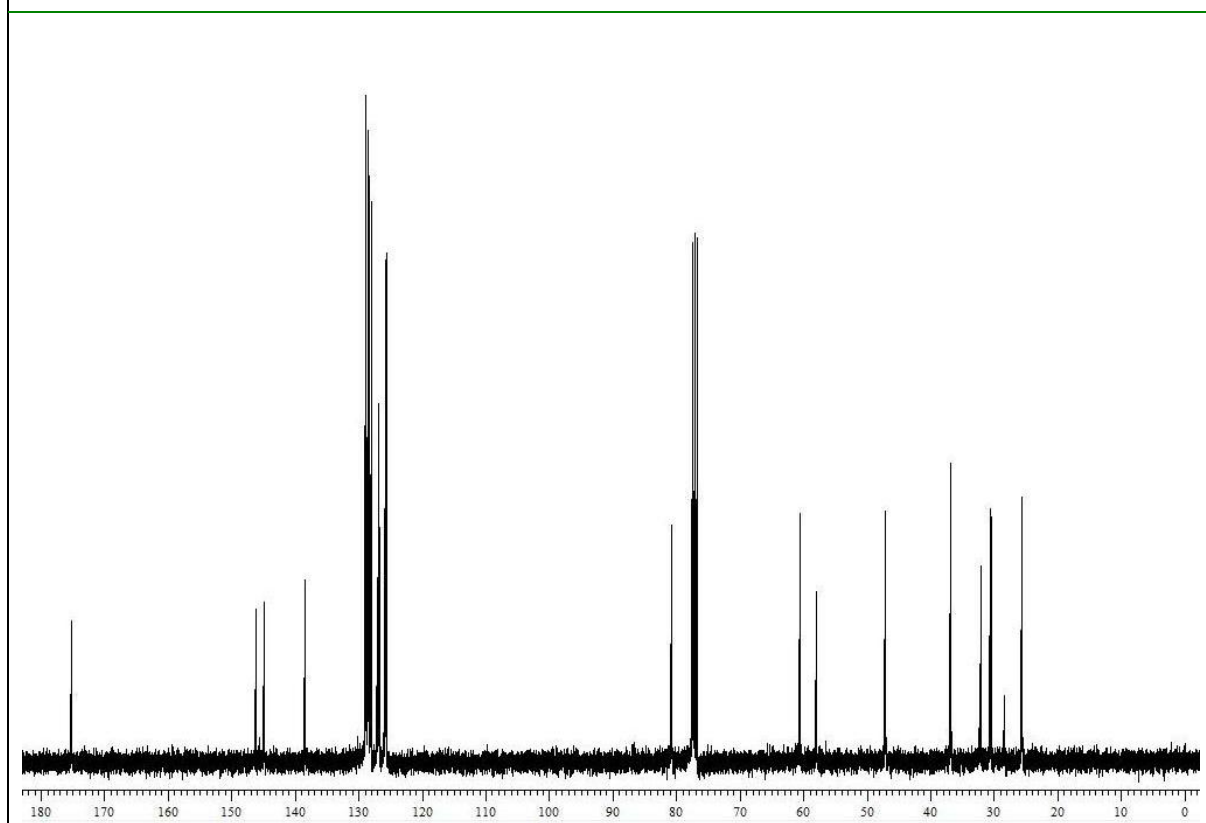


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11fh** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 55 °C

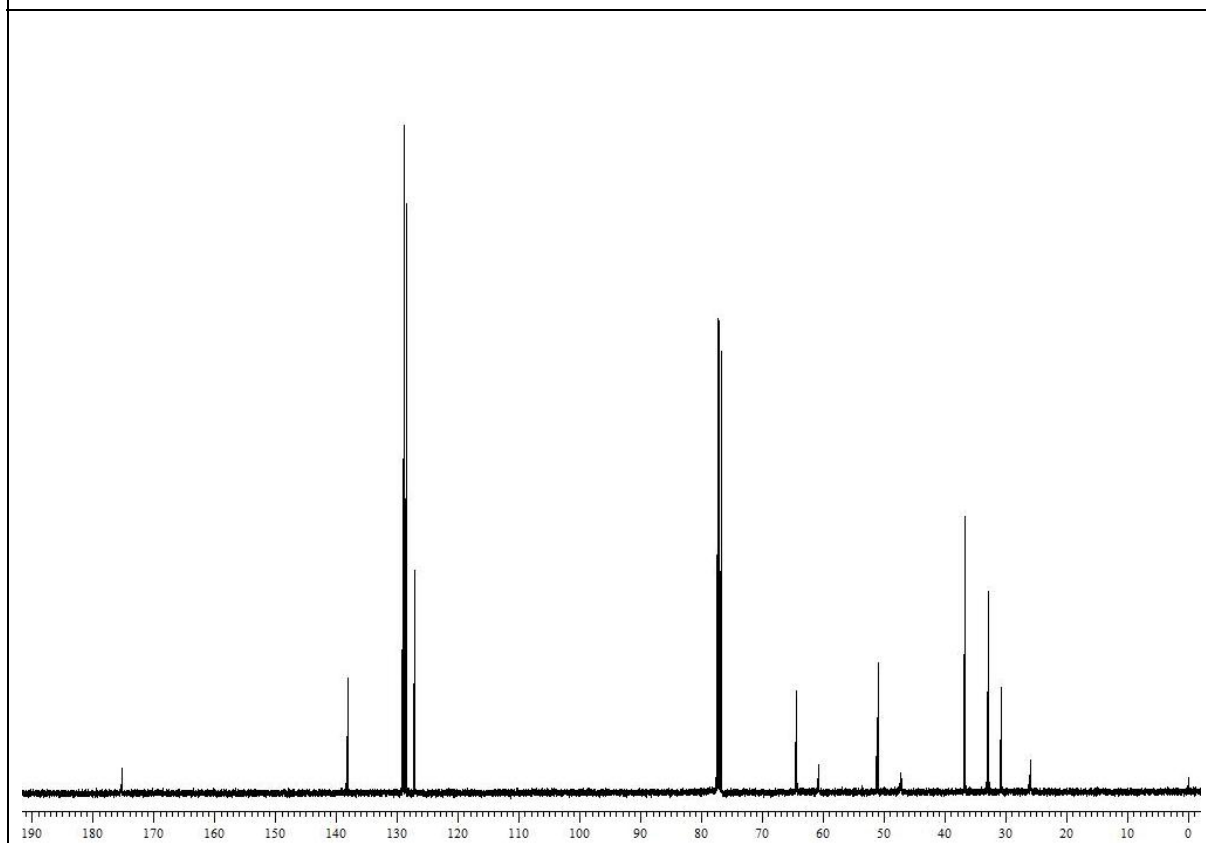
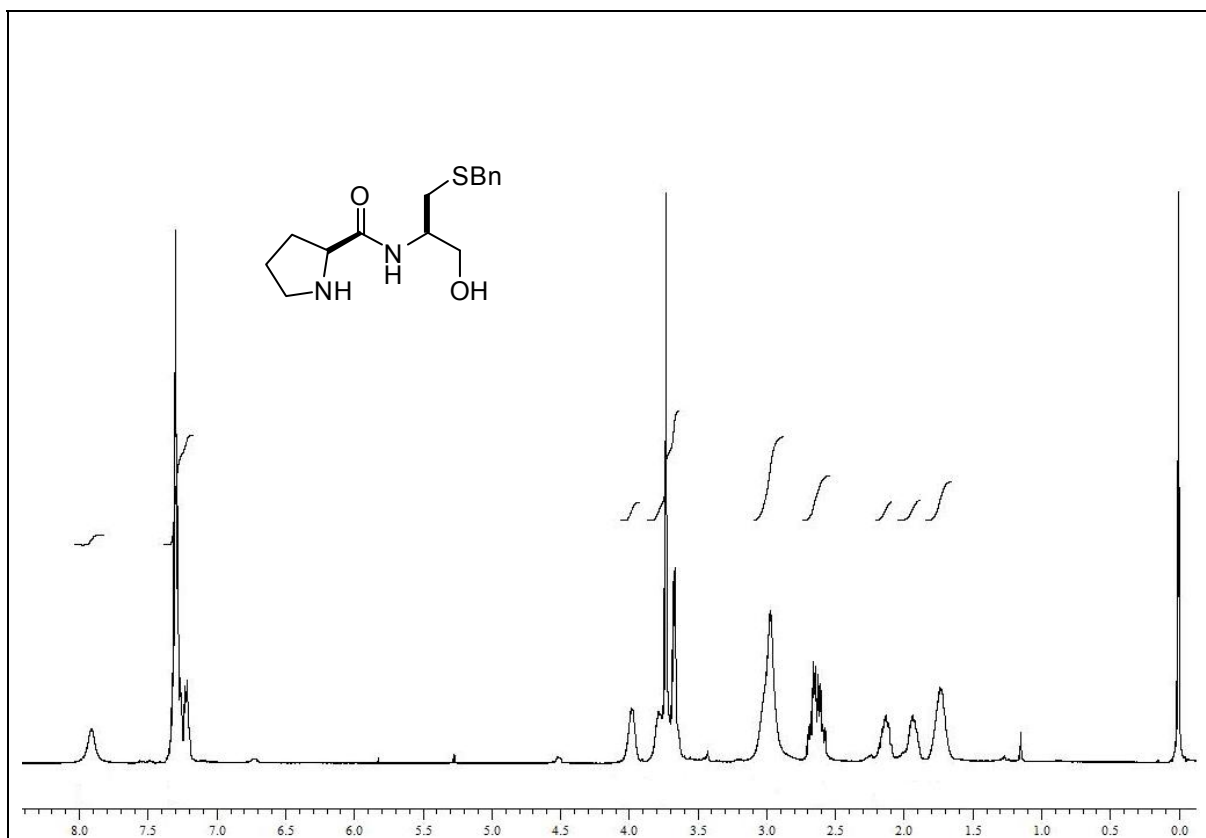


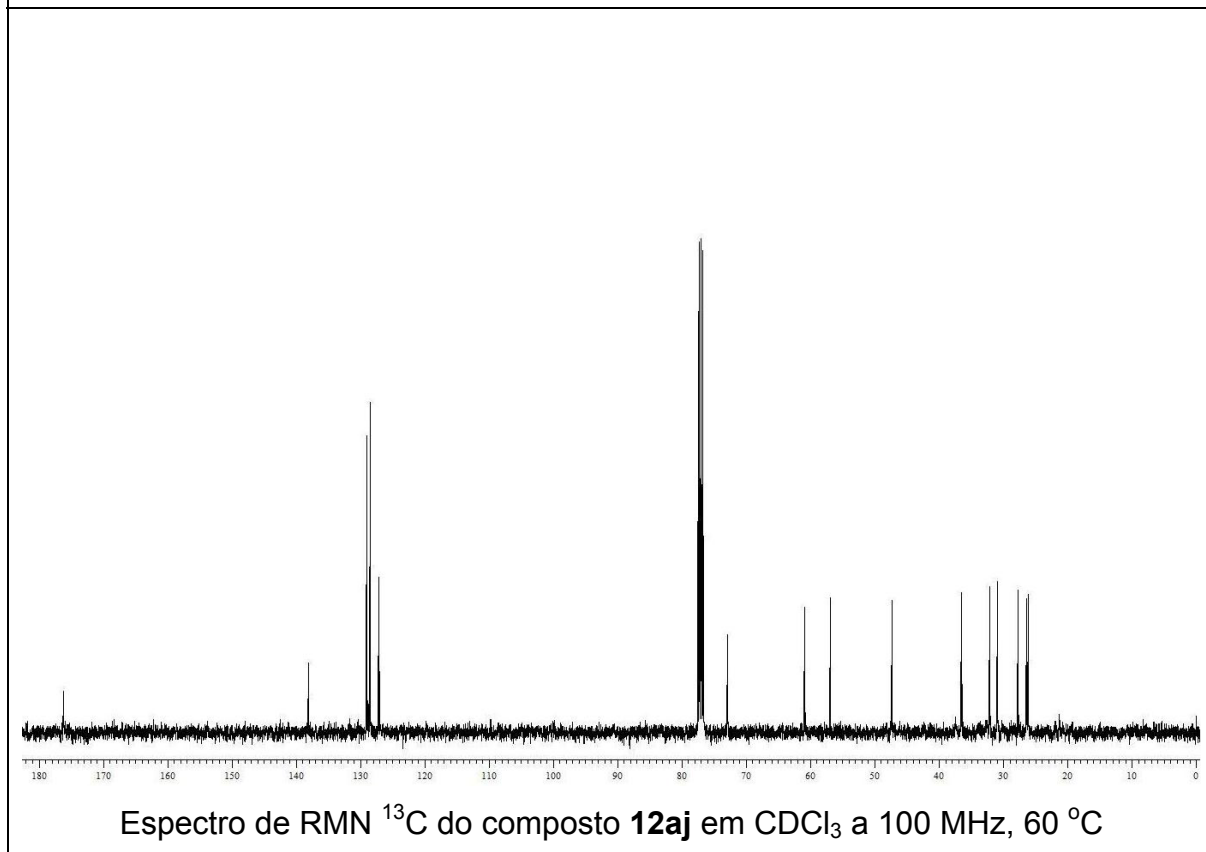
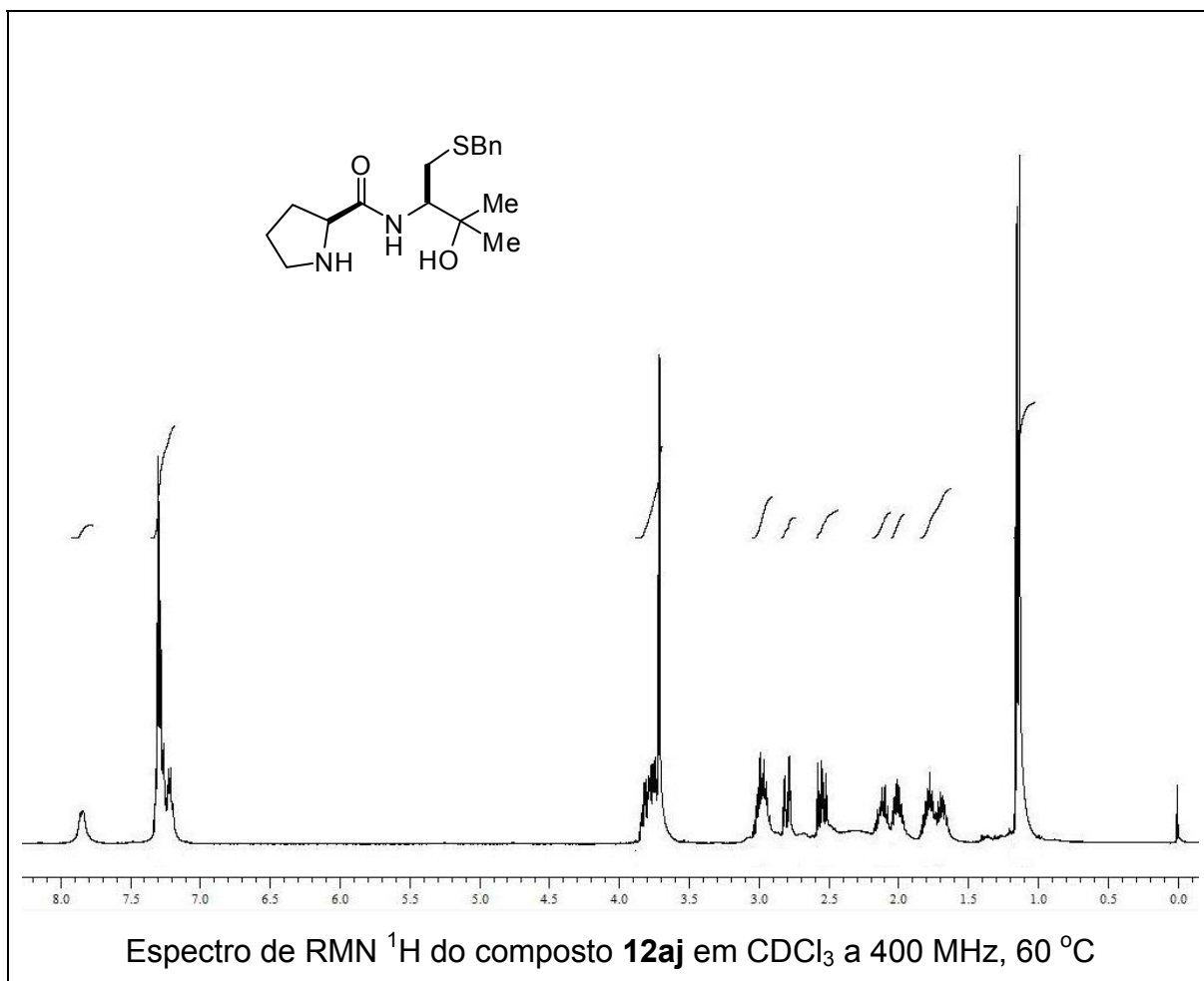


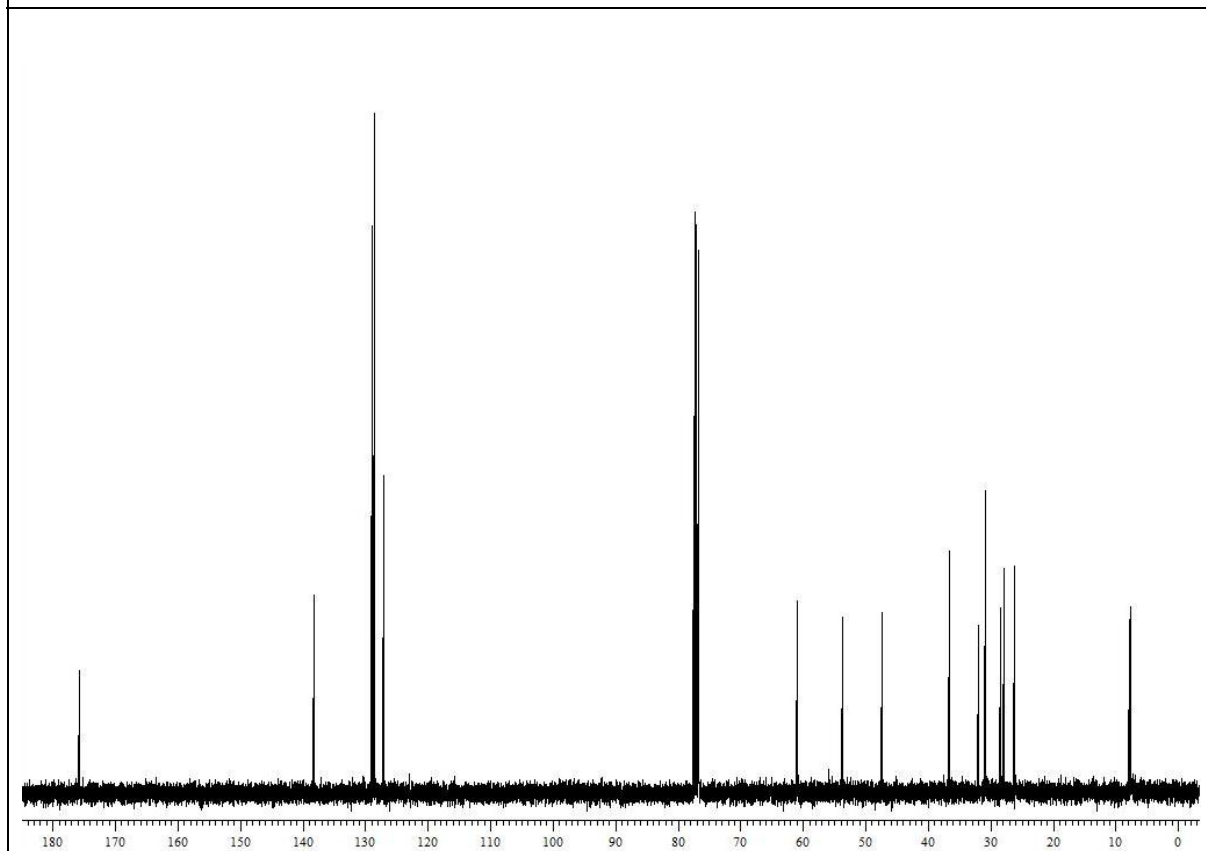
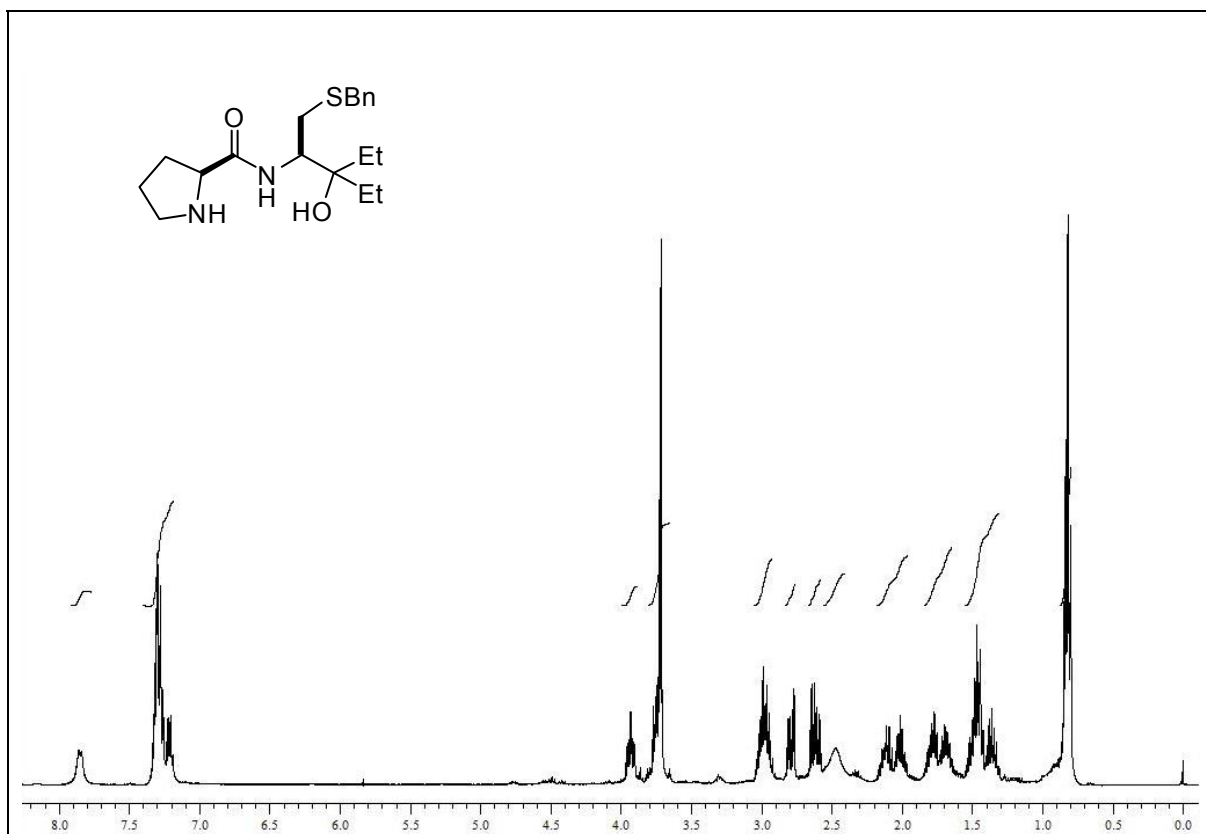
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12ah** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 60 °C



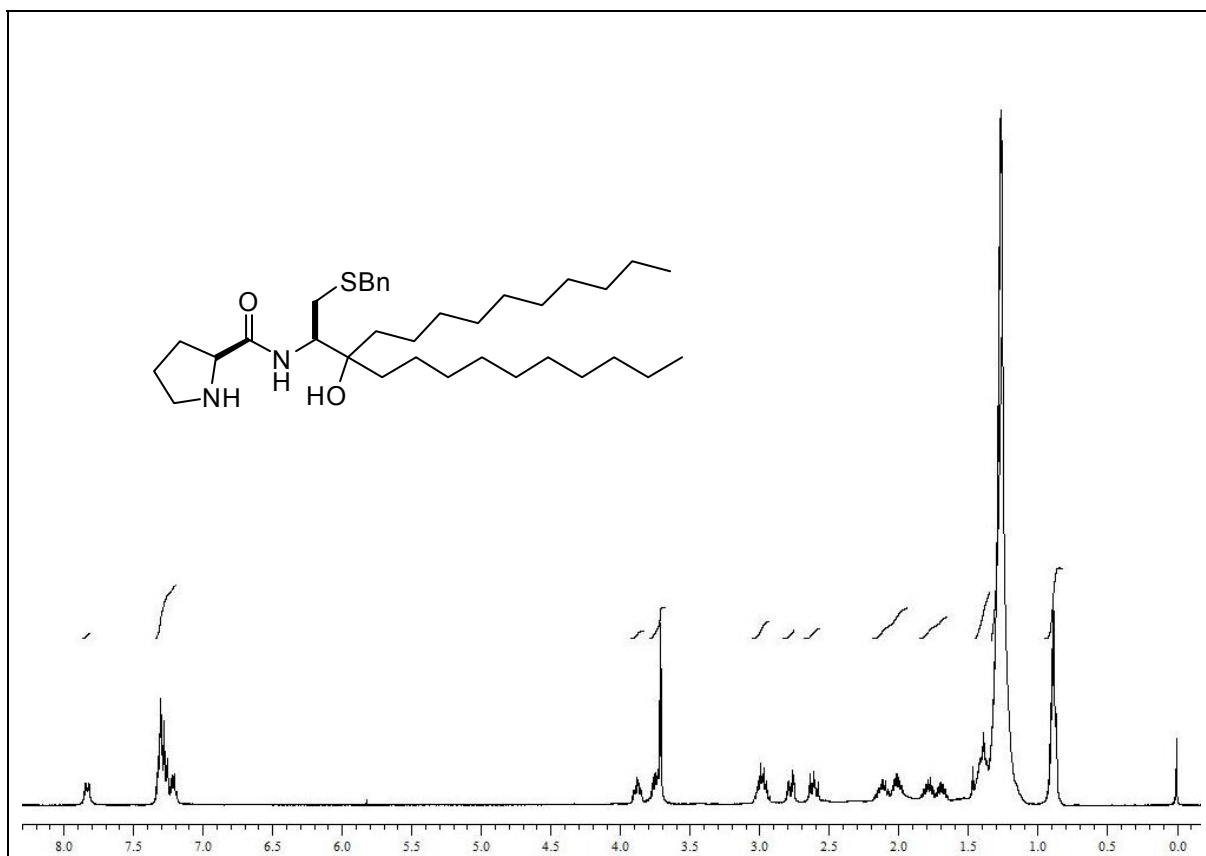
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12ah** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 60 °C



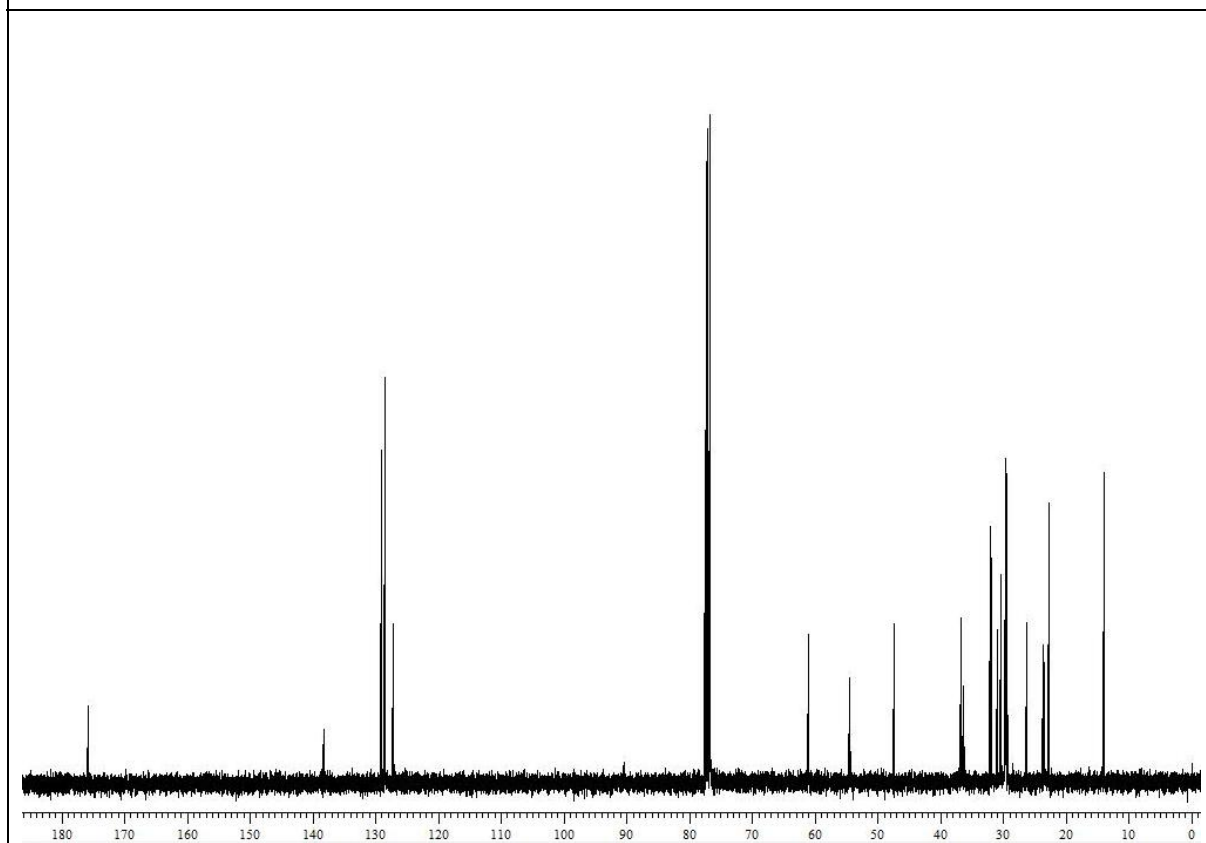




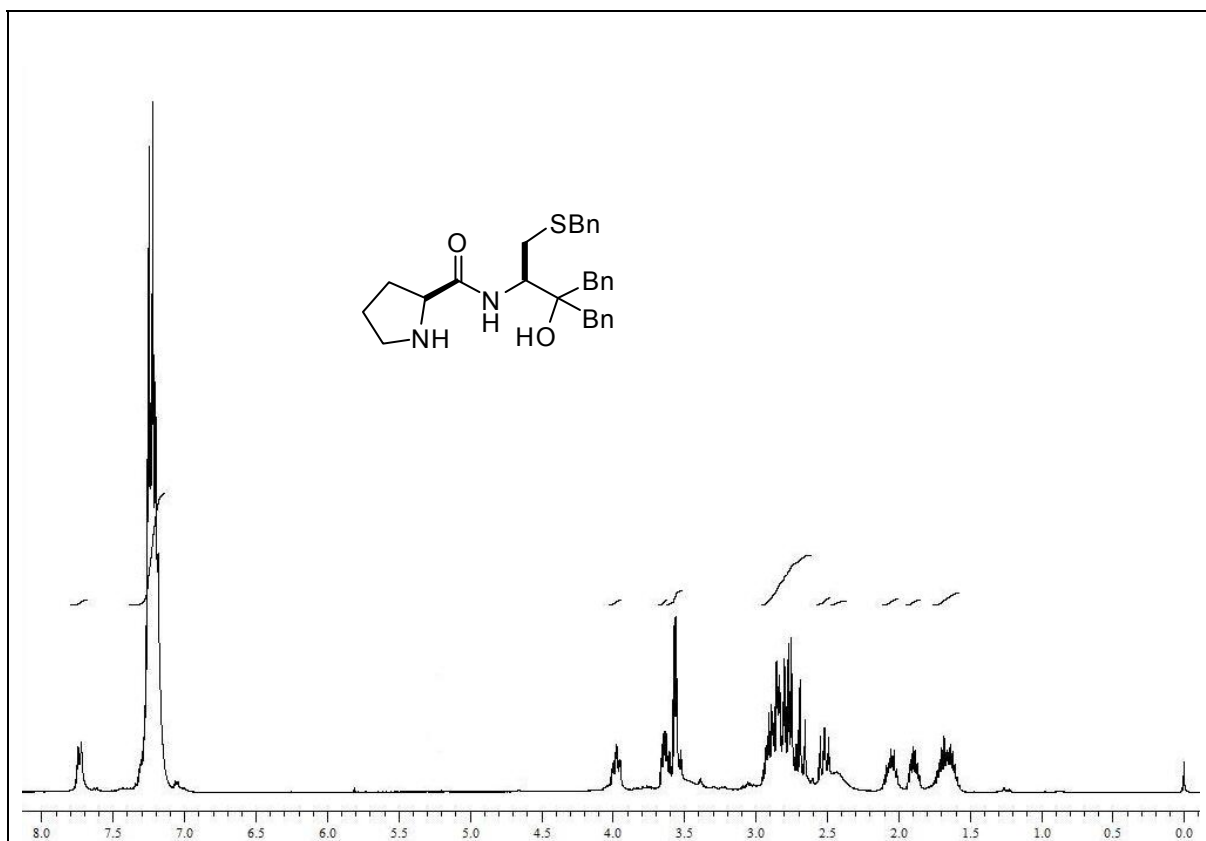




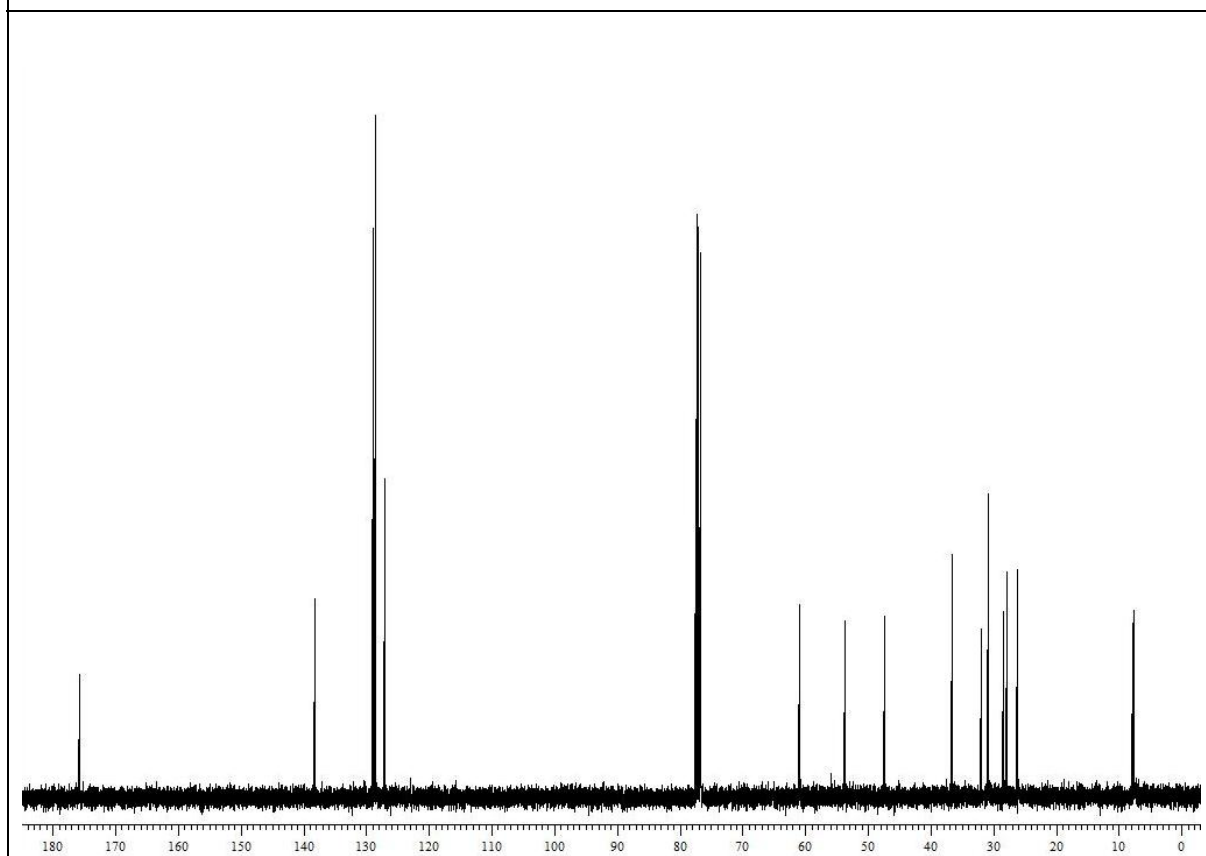
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12ak** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 60 °C



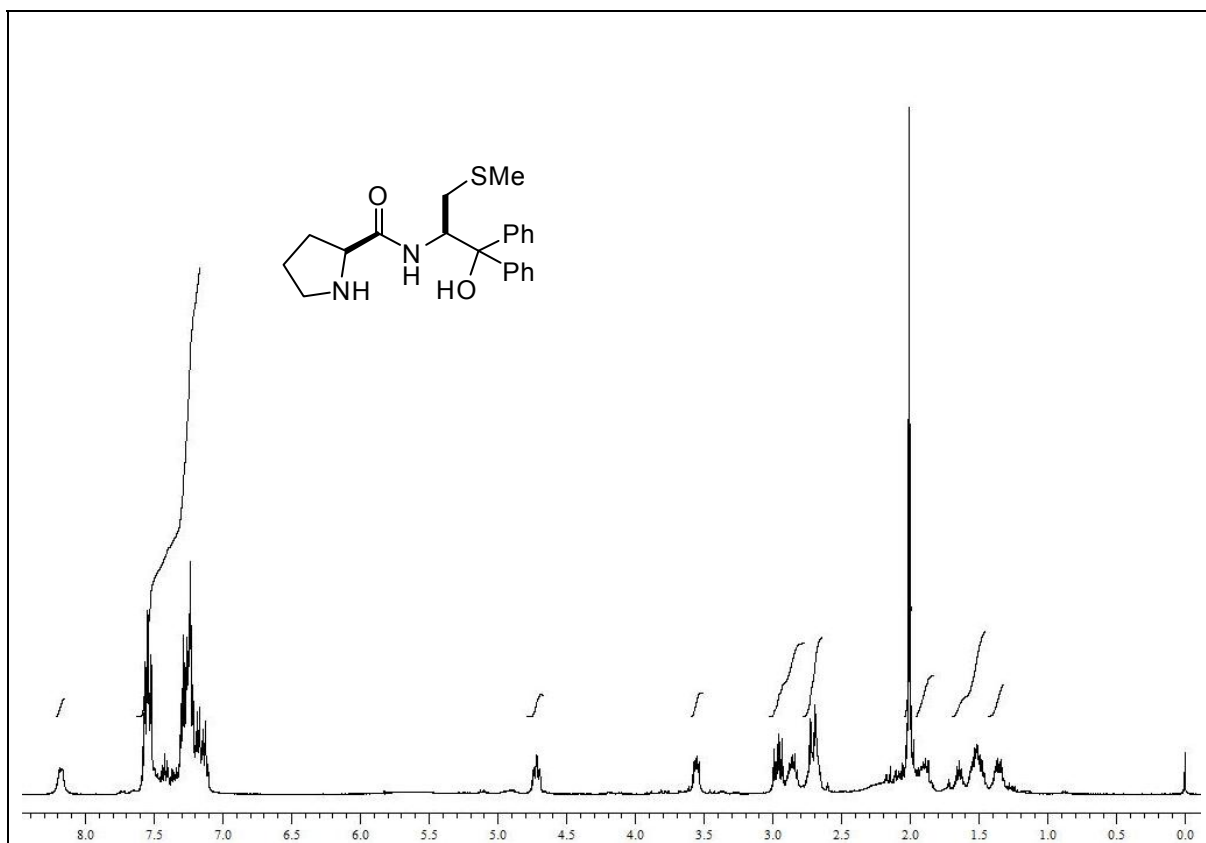
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12ak** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 60 °C



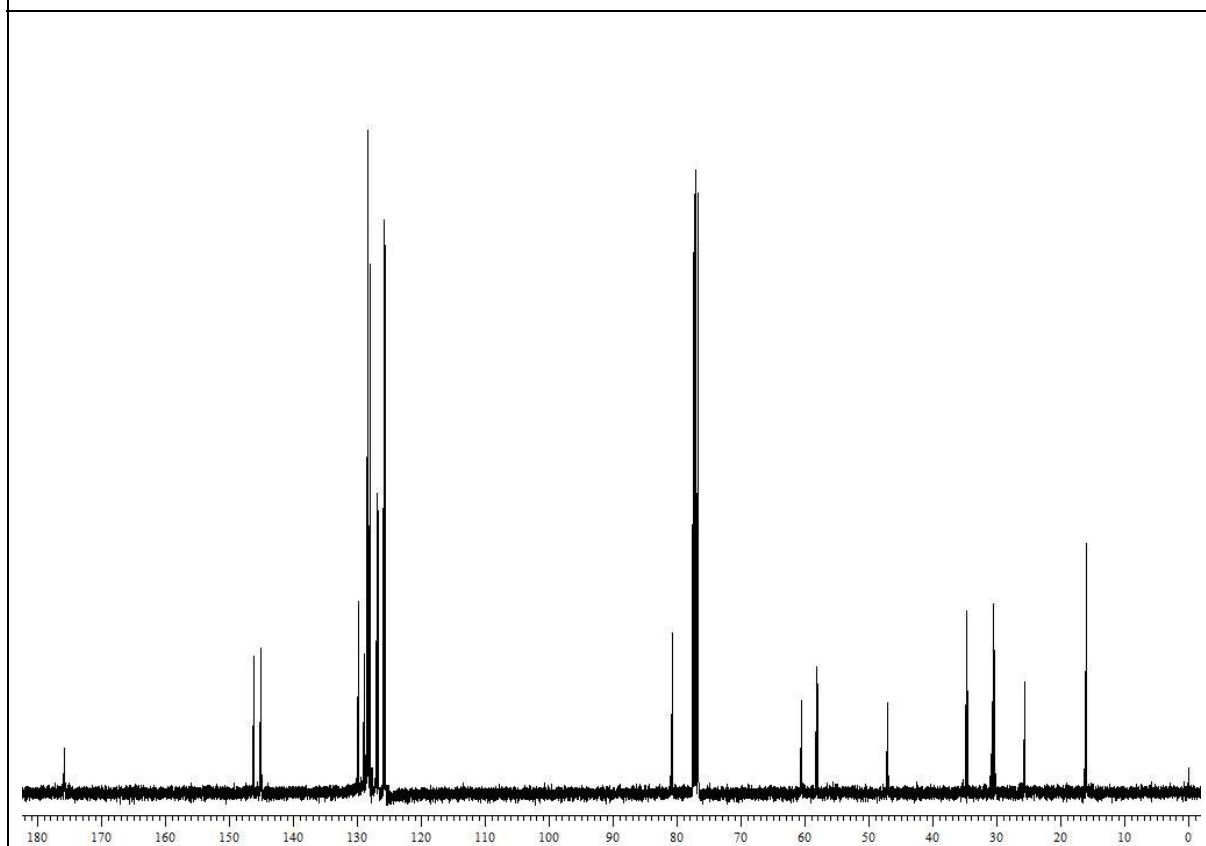
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12am** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 35 °C



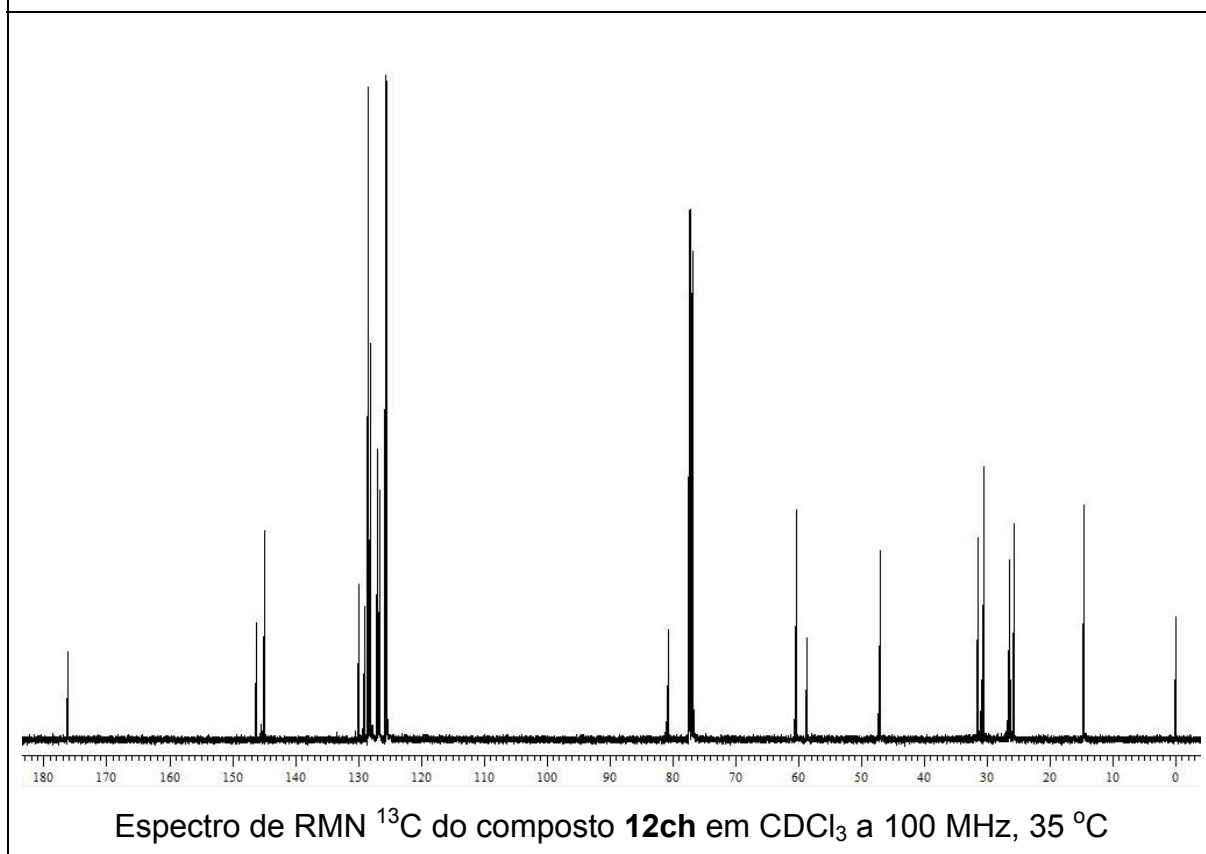
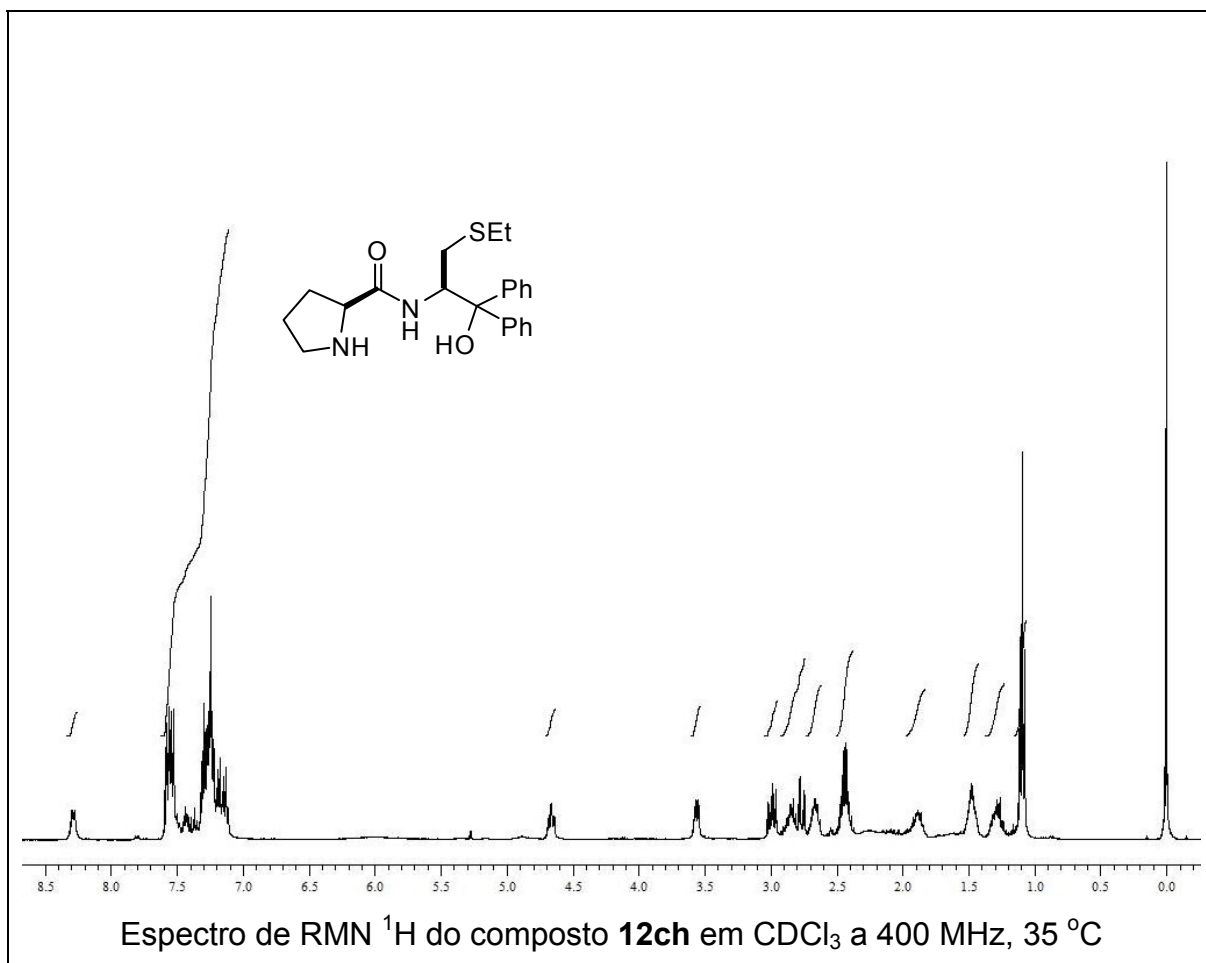
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12am** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 35 °C

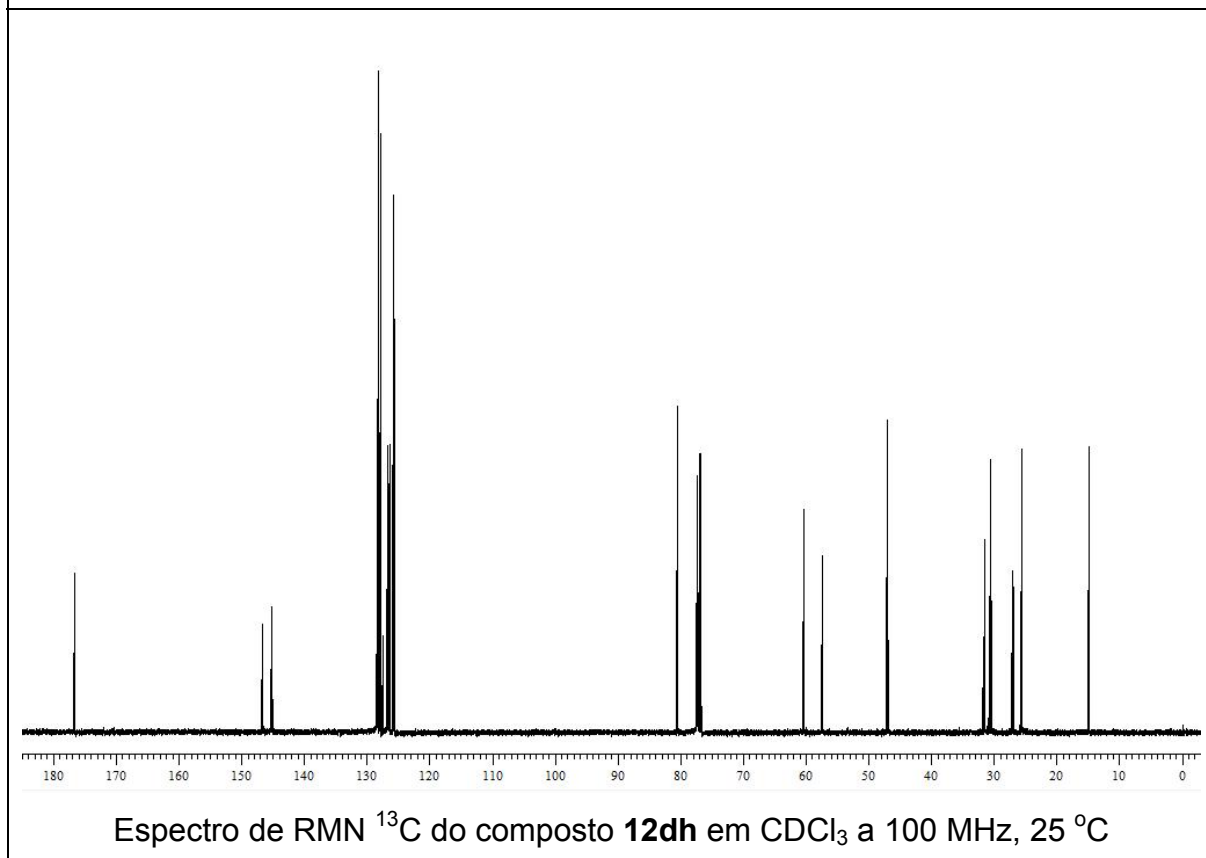
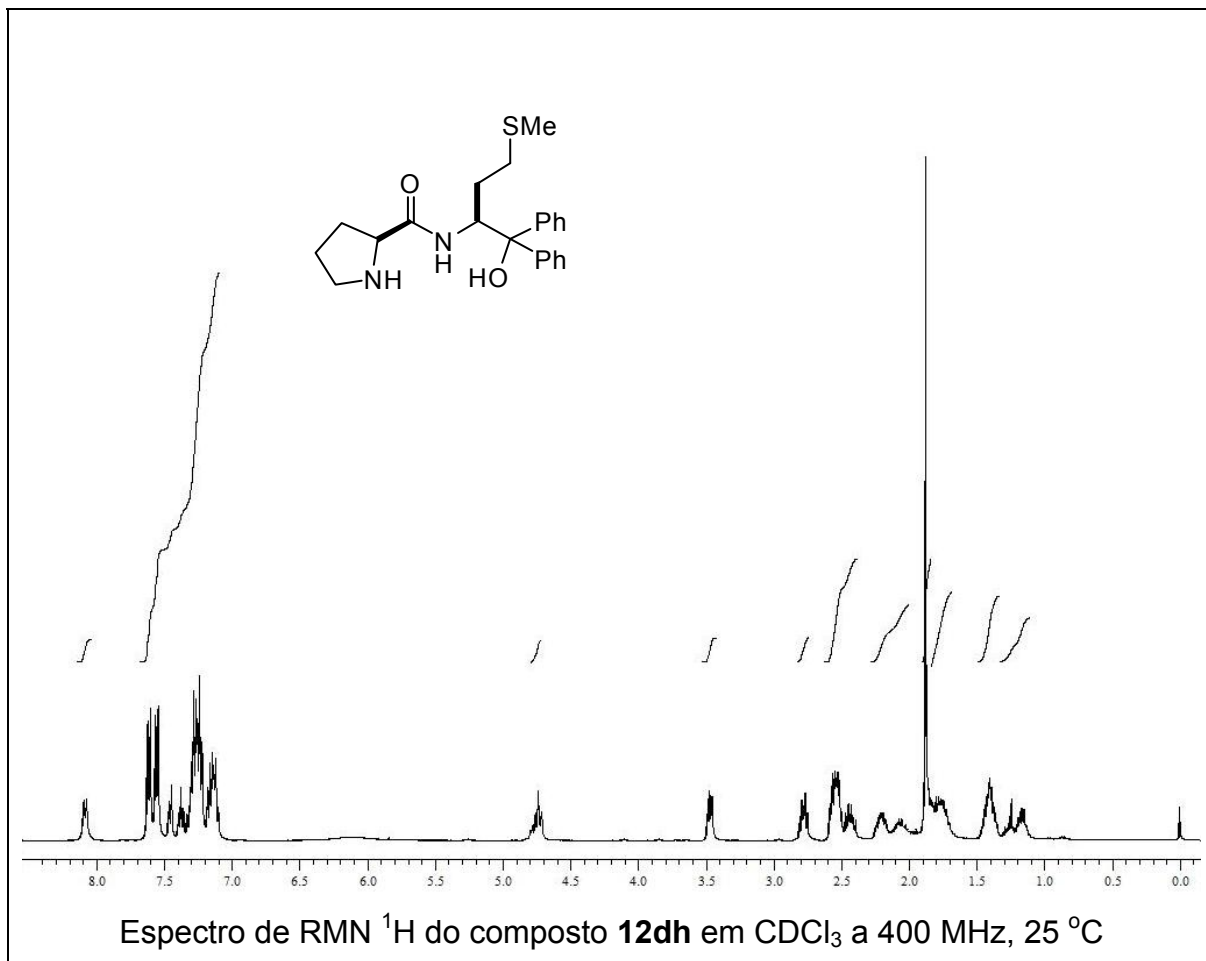


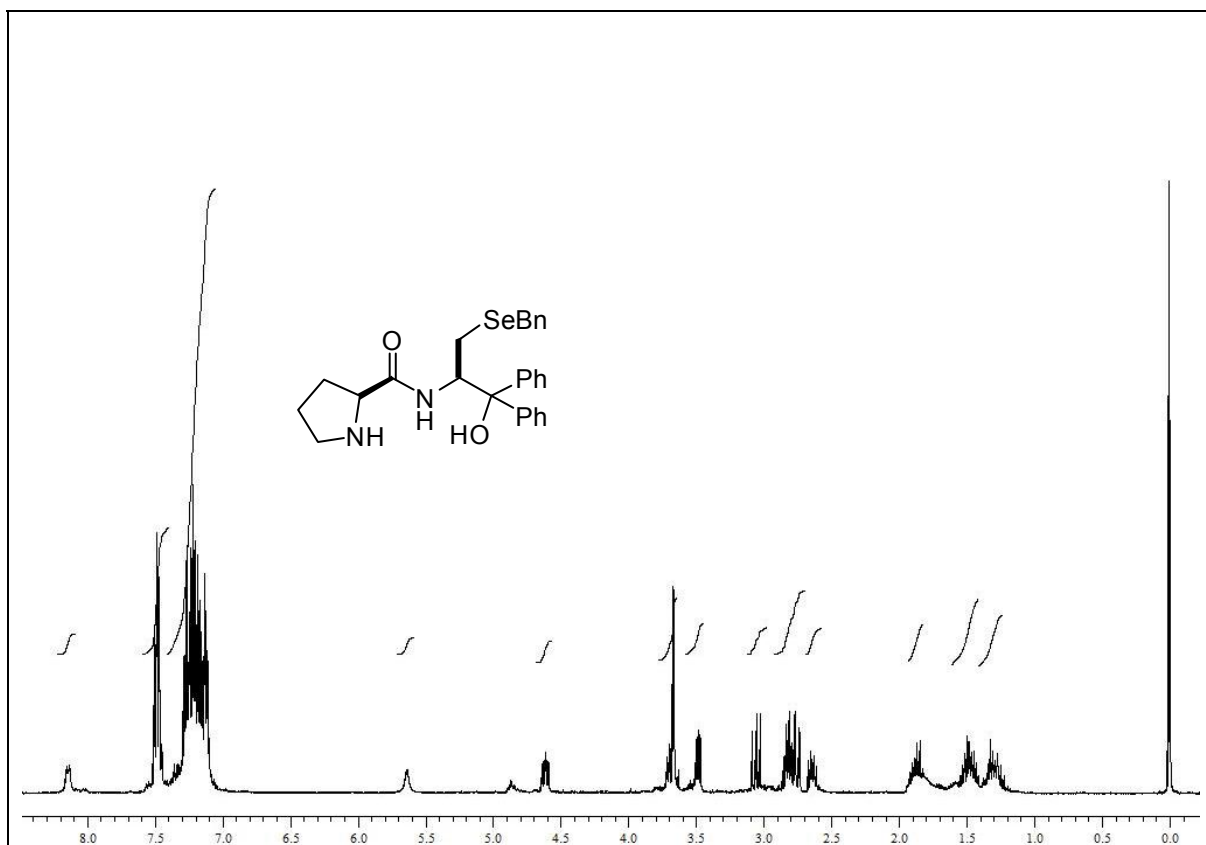
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12bh** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 60 °C



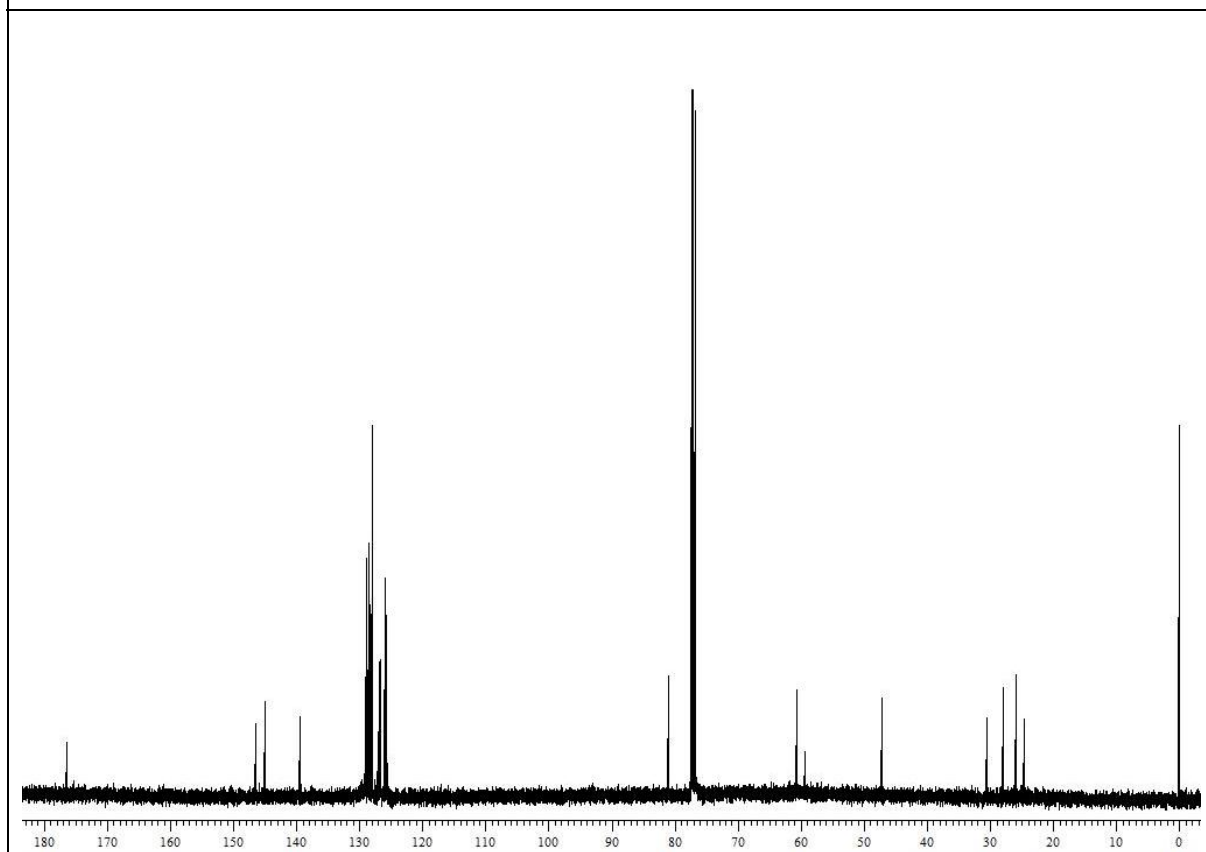
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12bh** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 60 °C



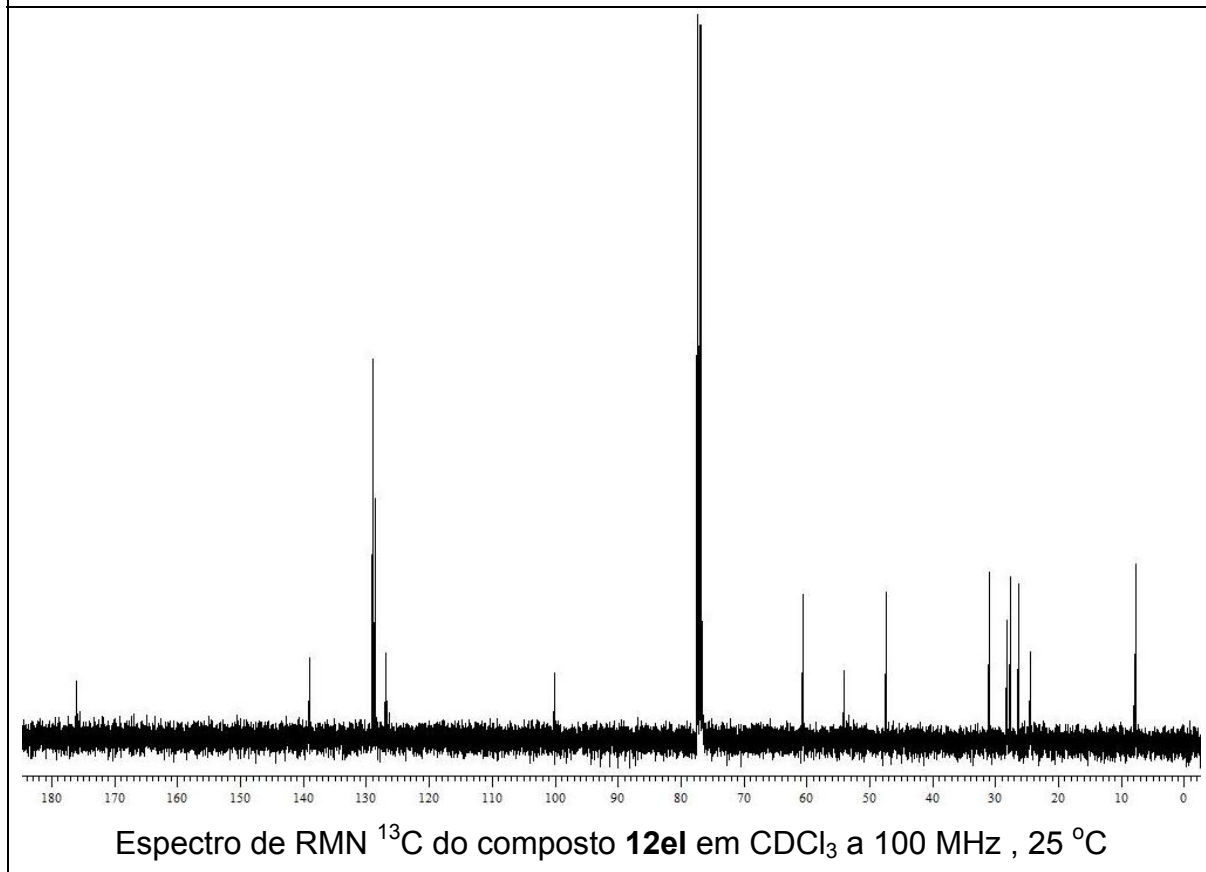
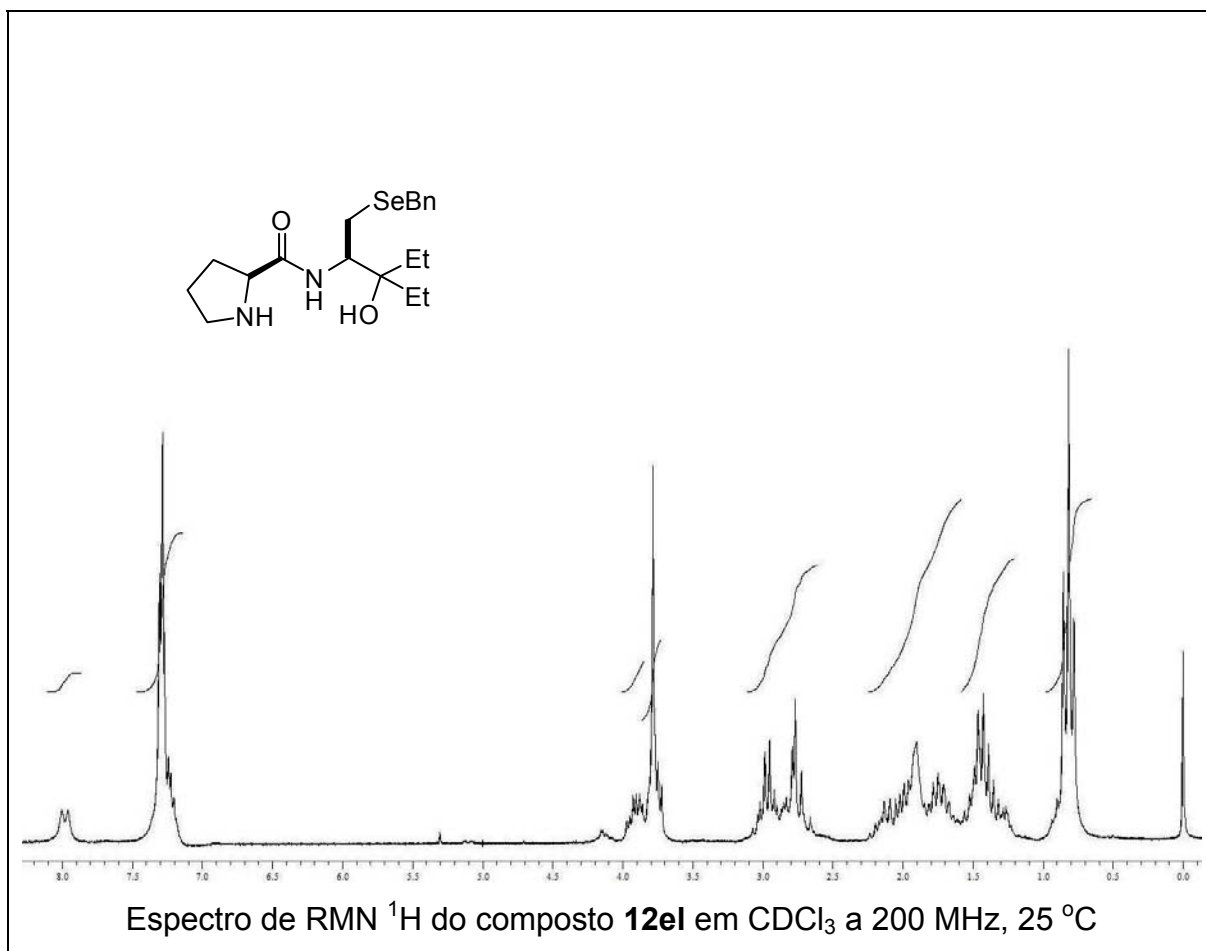


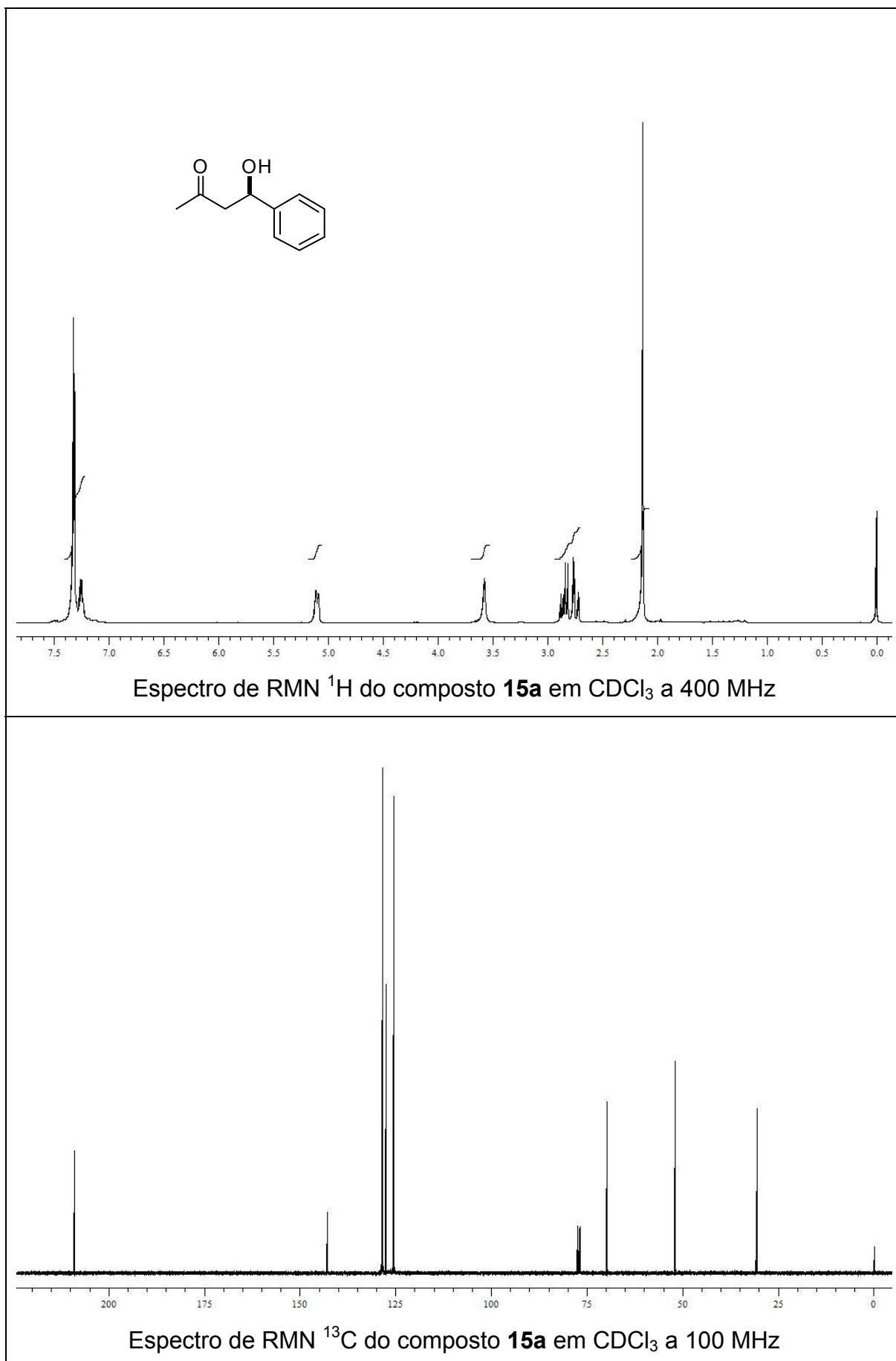


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12eh** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz, 60 °C

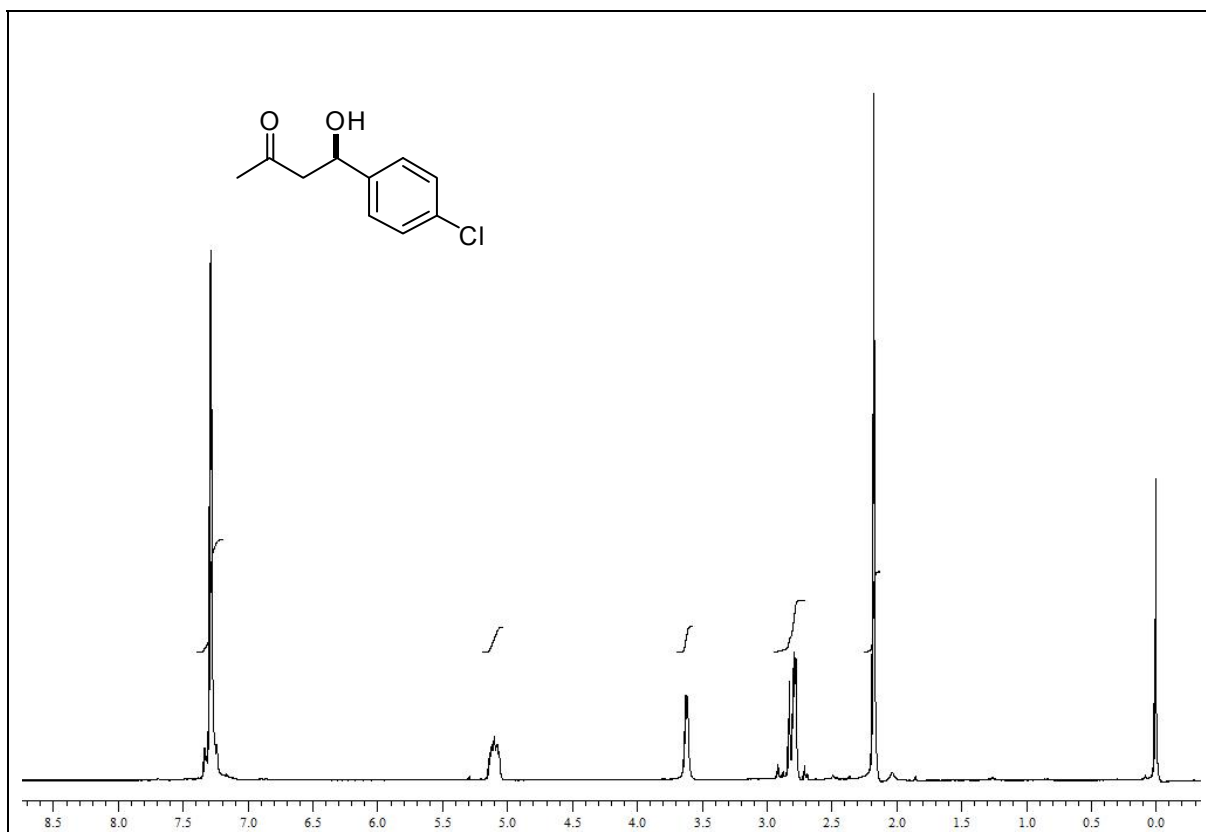


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **12eh** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz, 60 °C

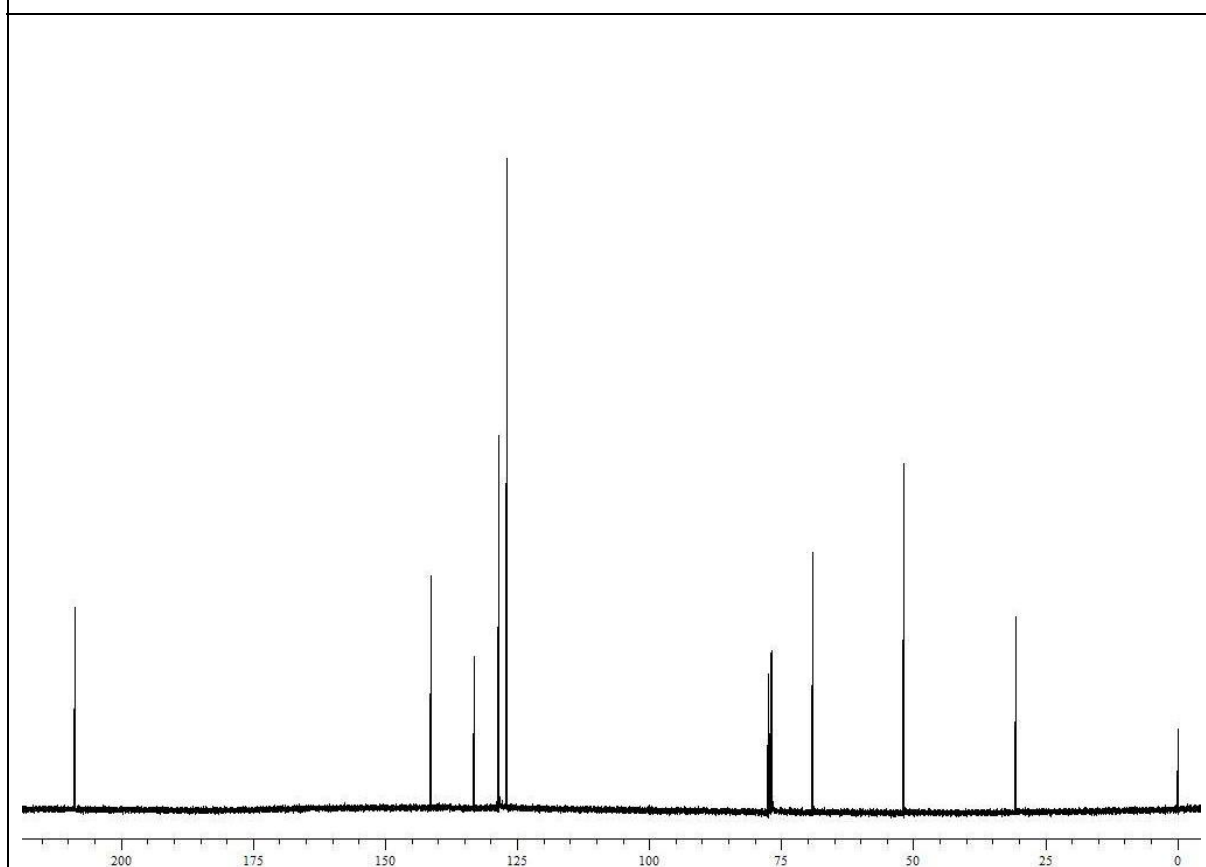




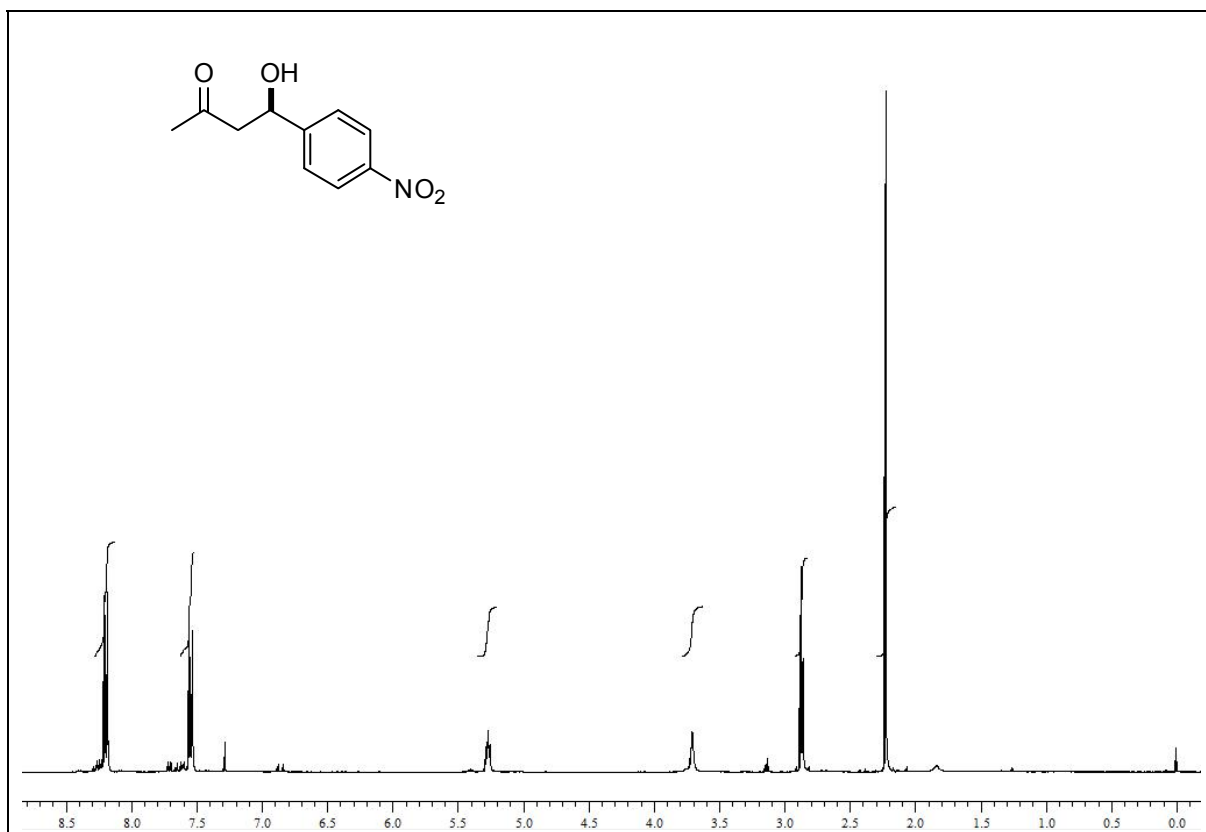




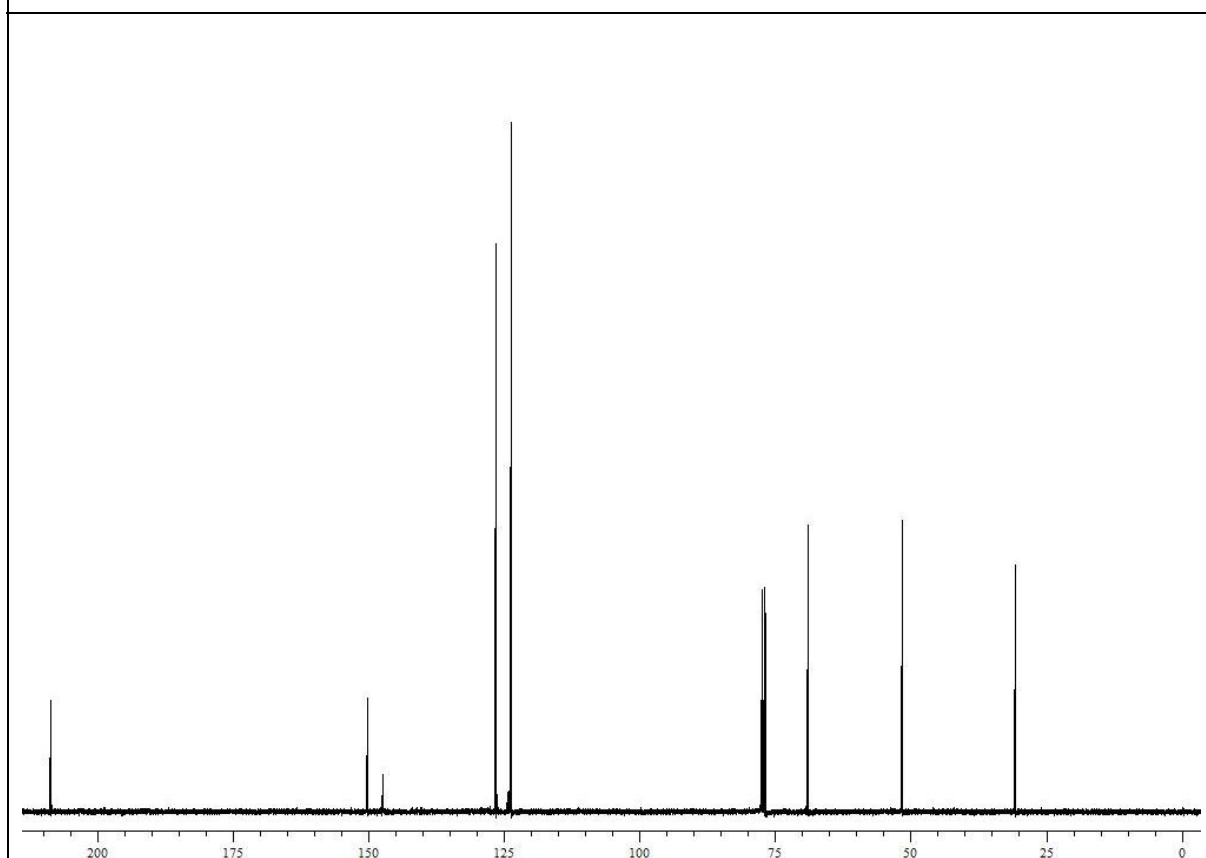
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



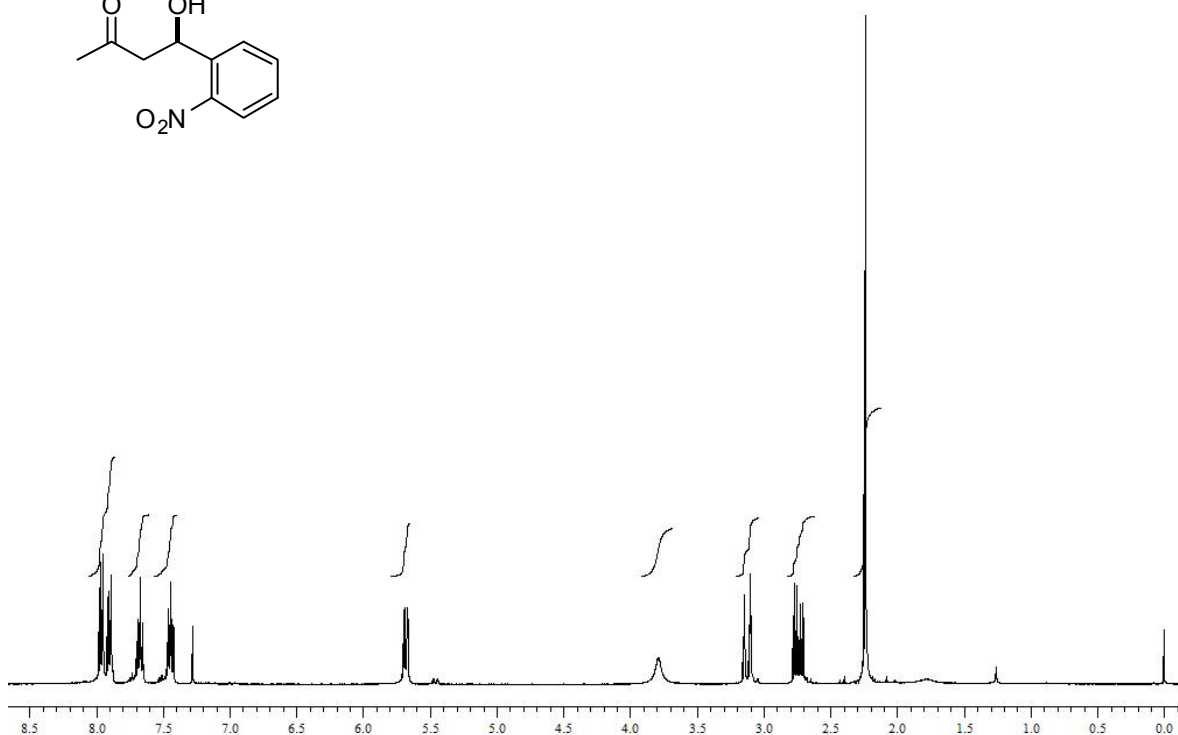
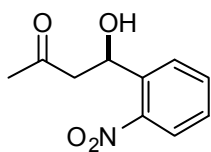
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



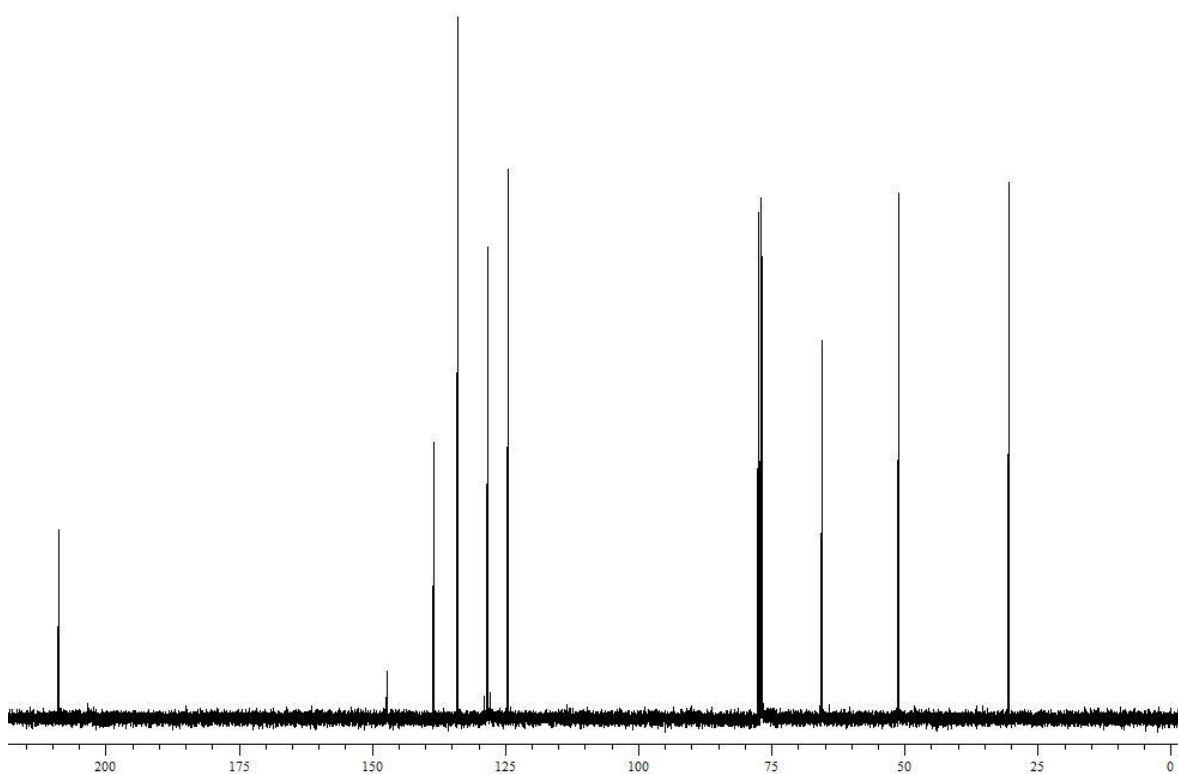
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **15c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



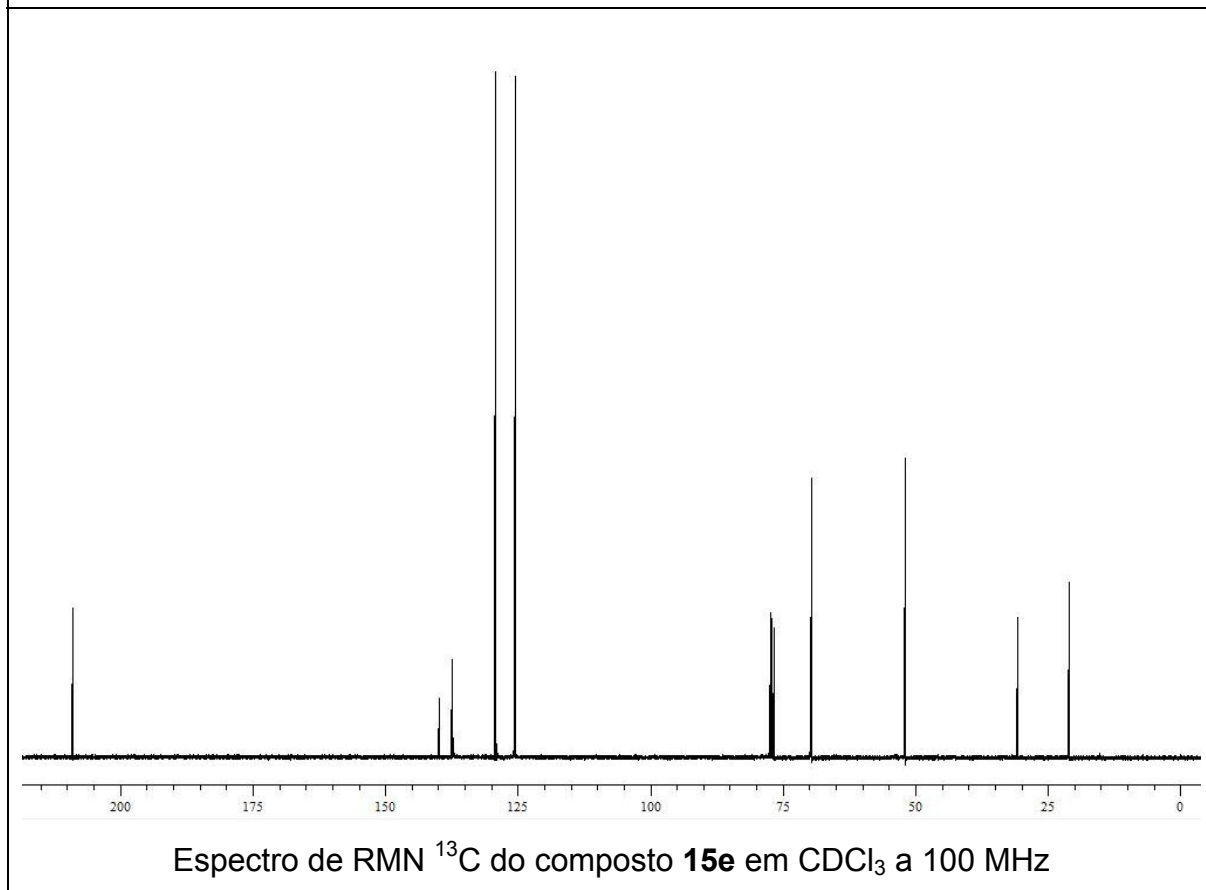
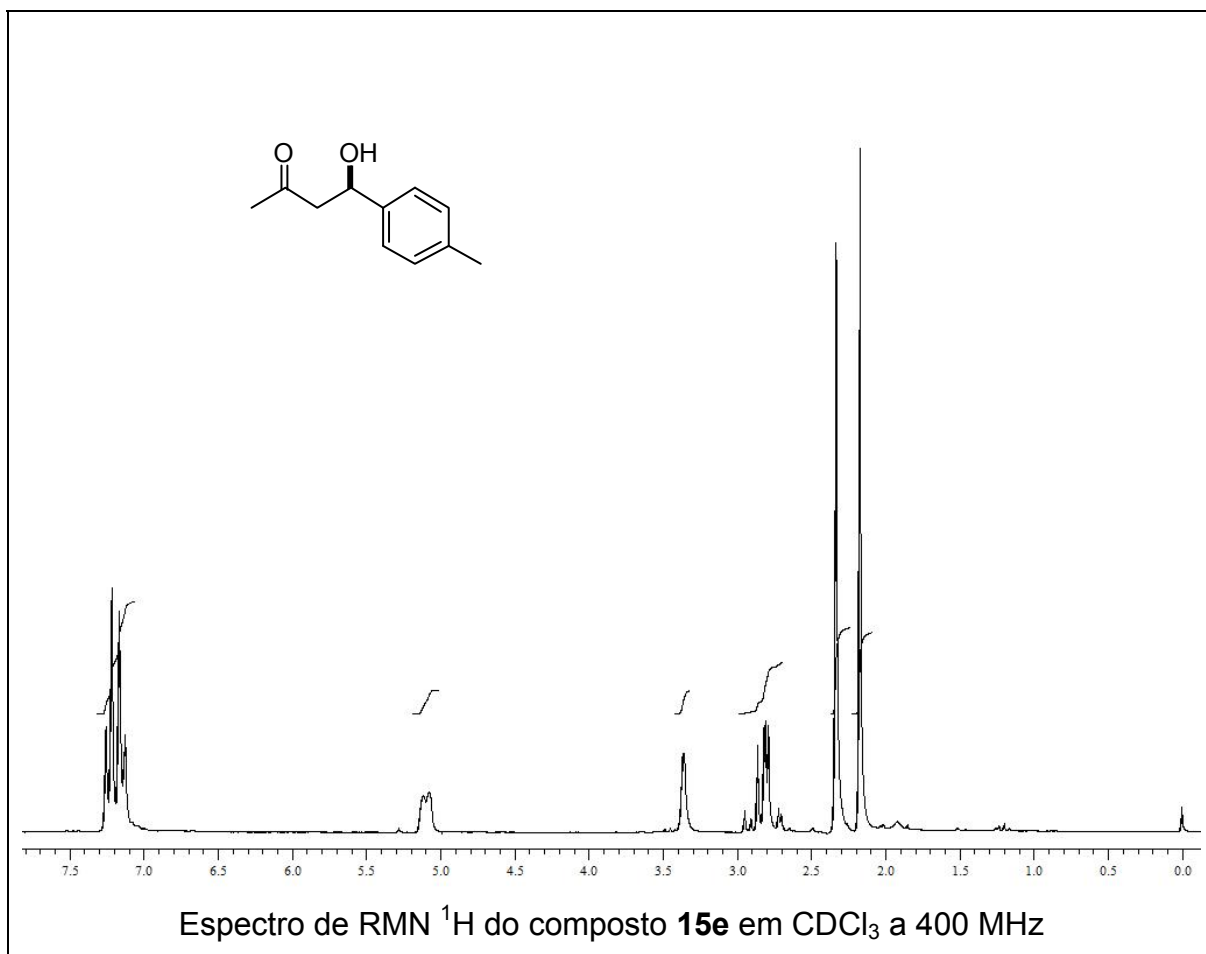
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **15c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

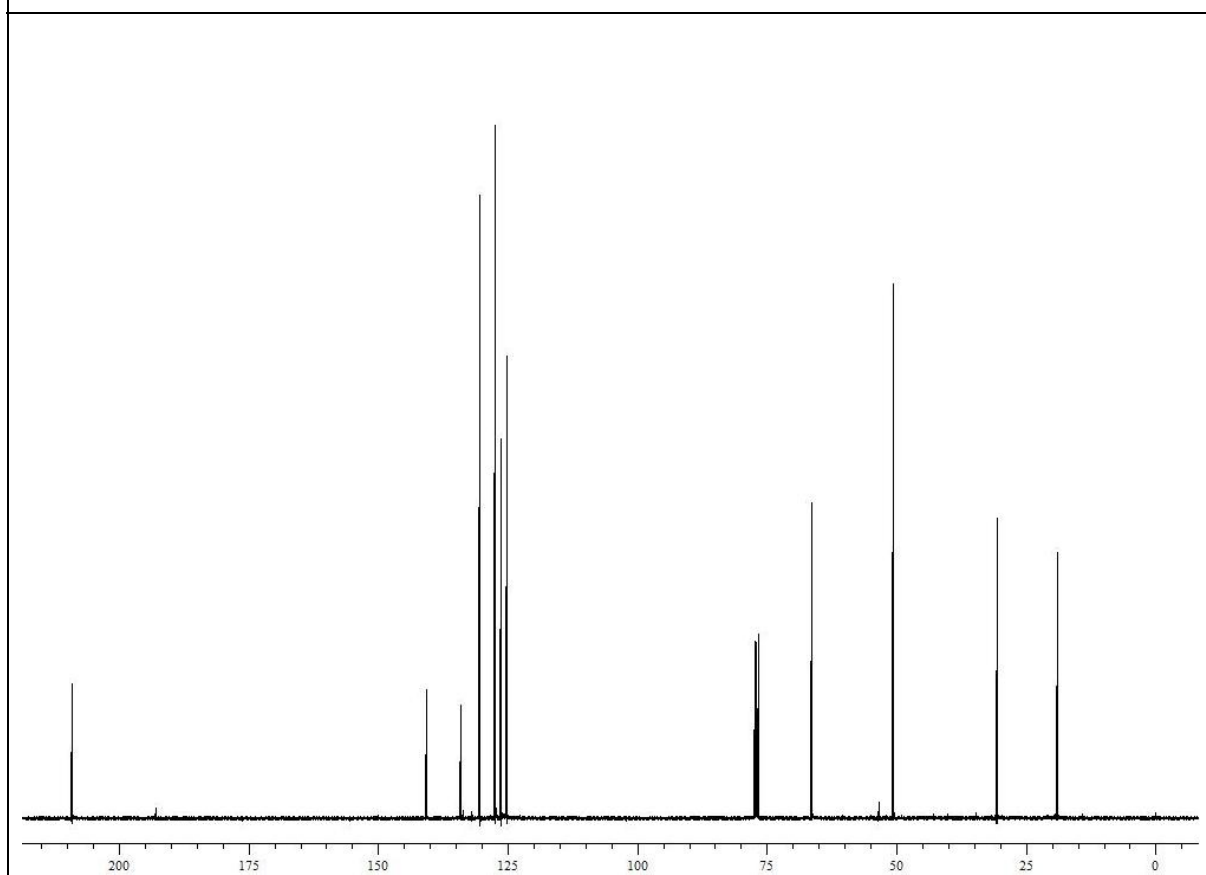
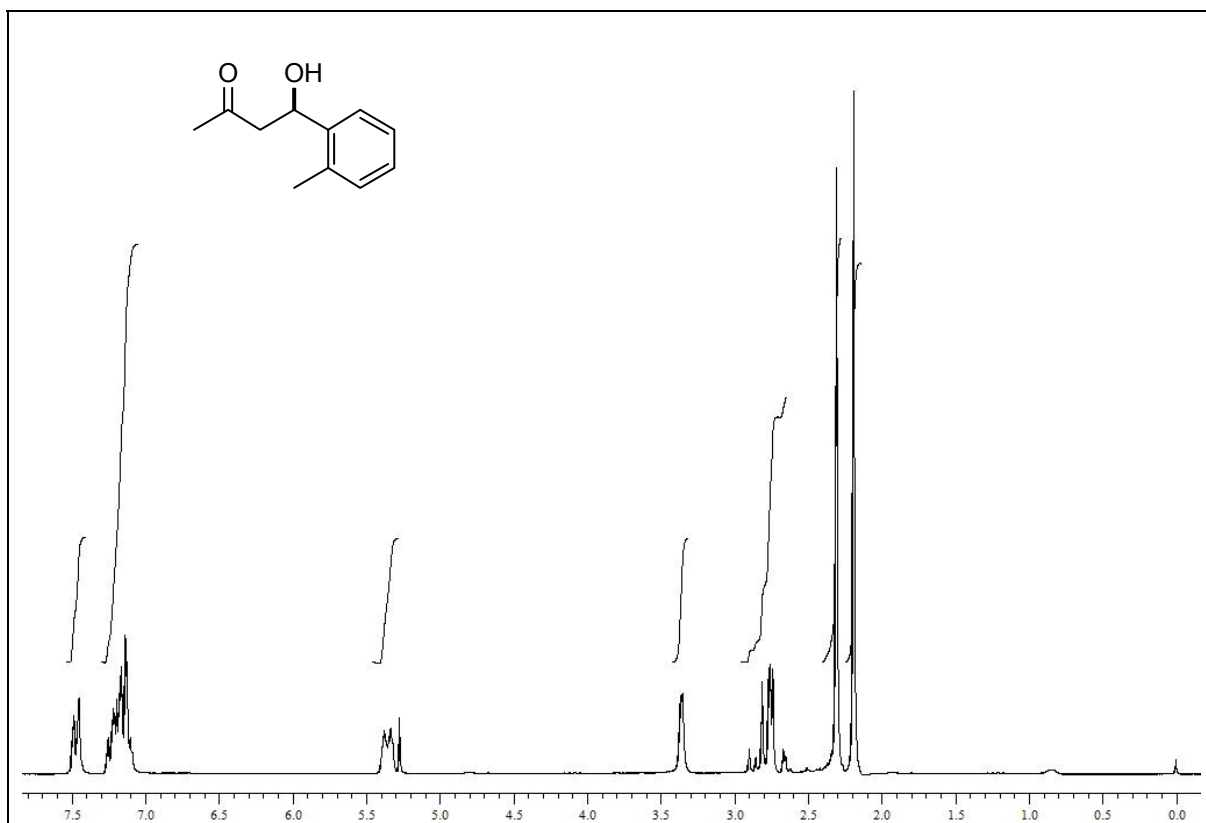


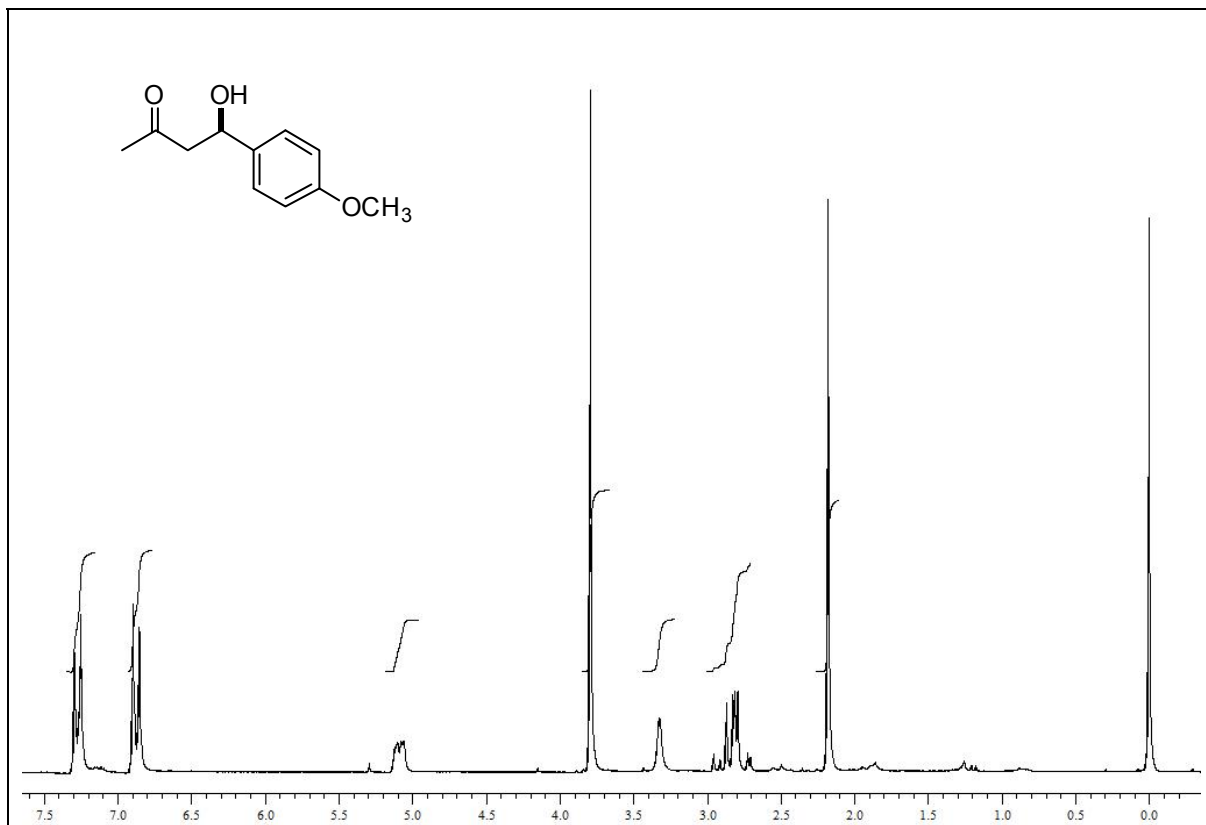
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



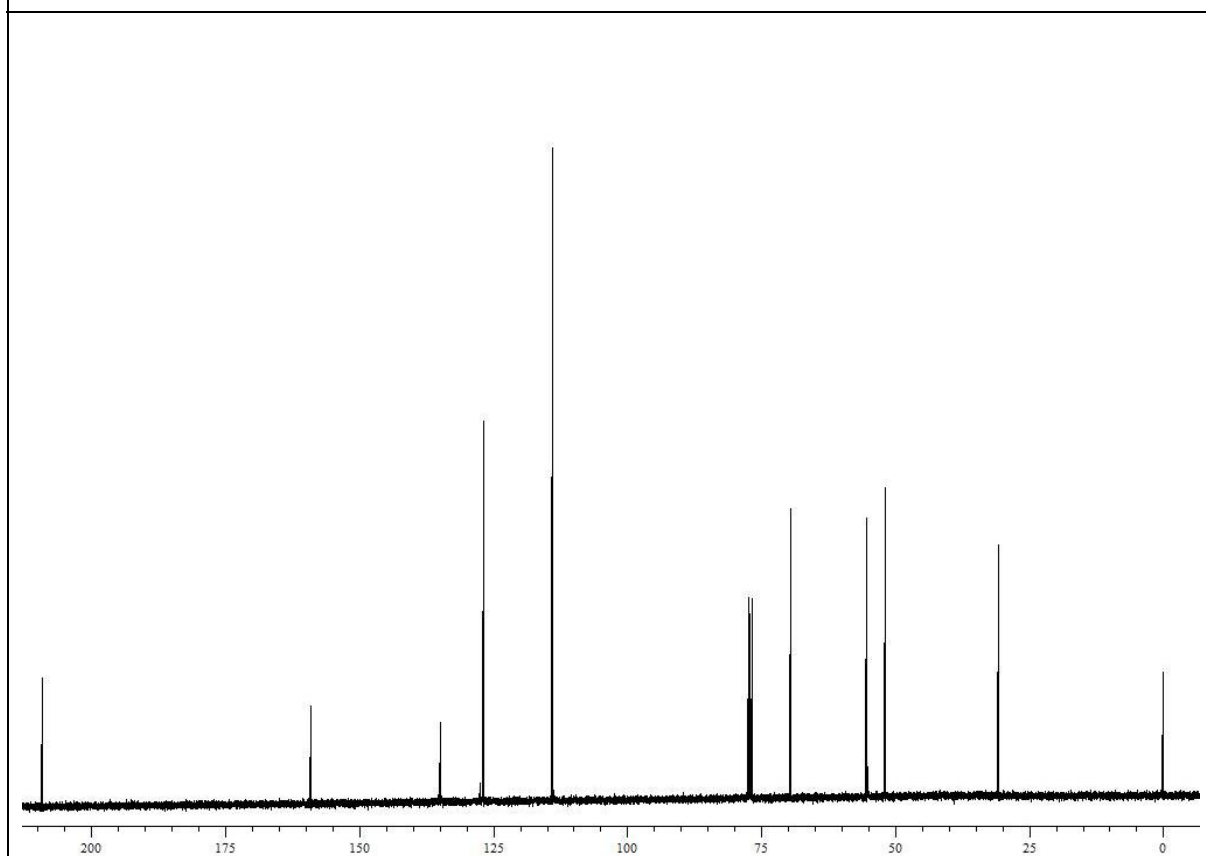
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



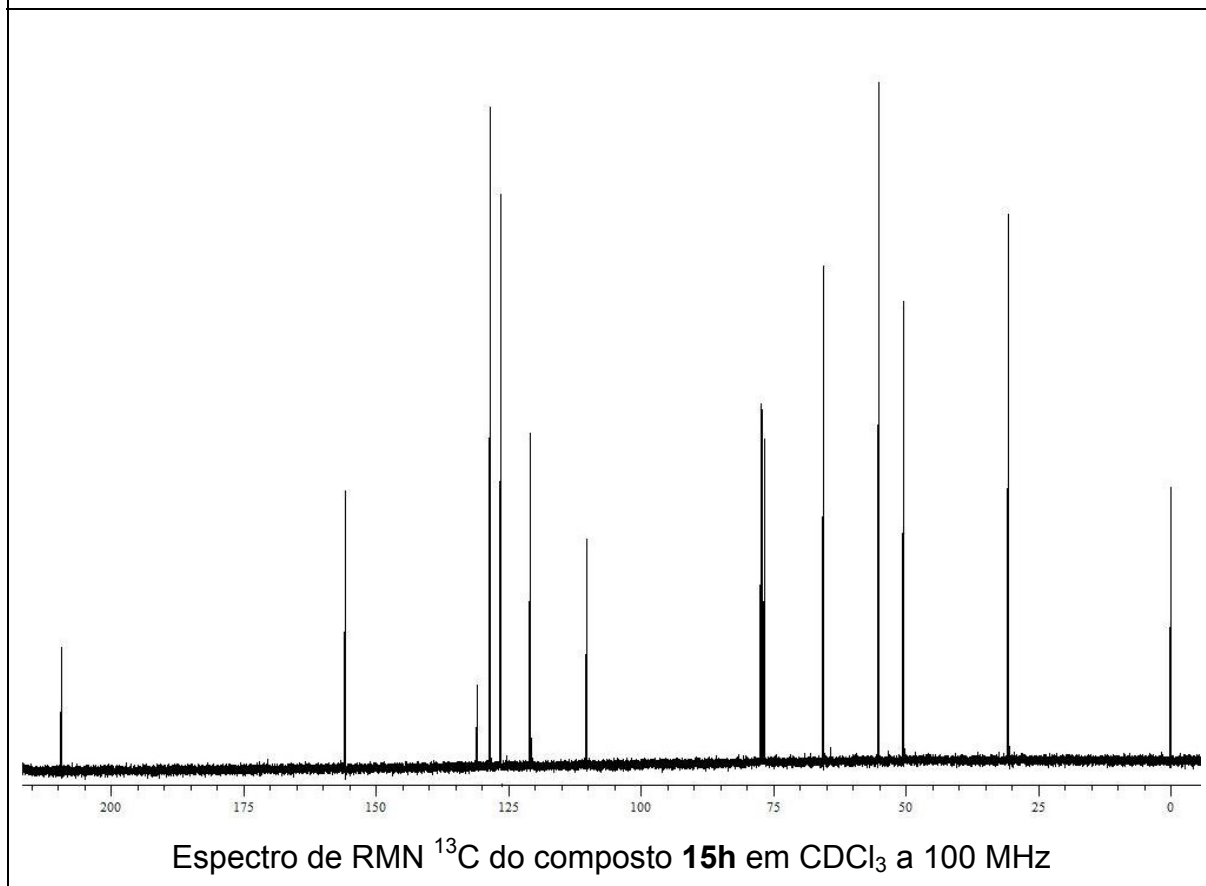
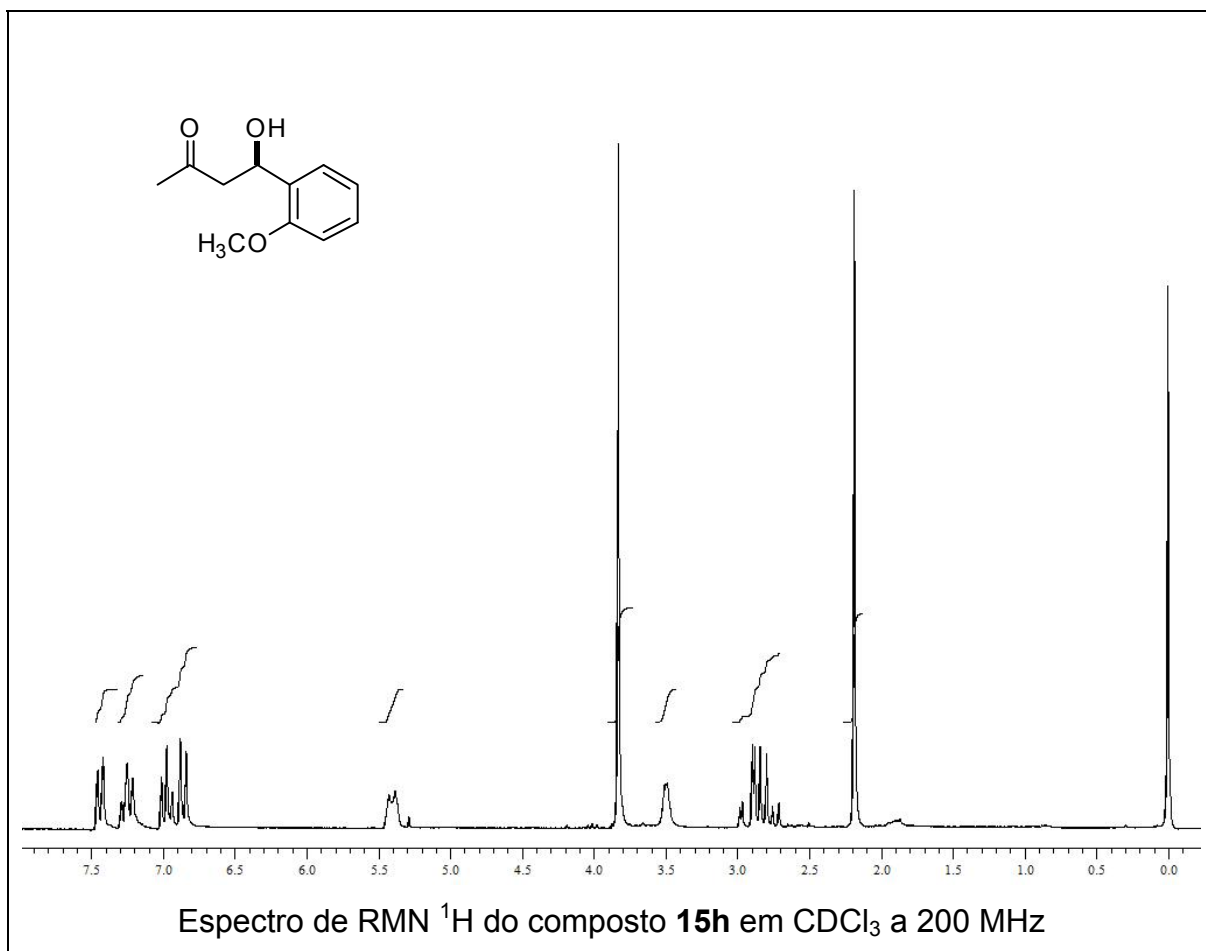


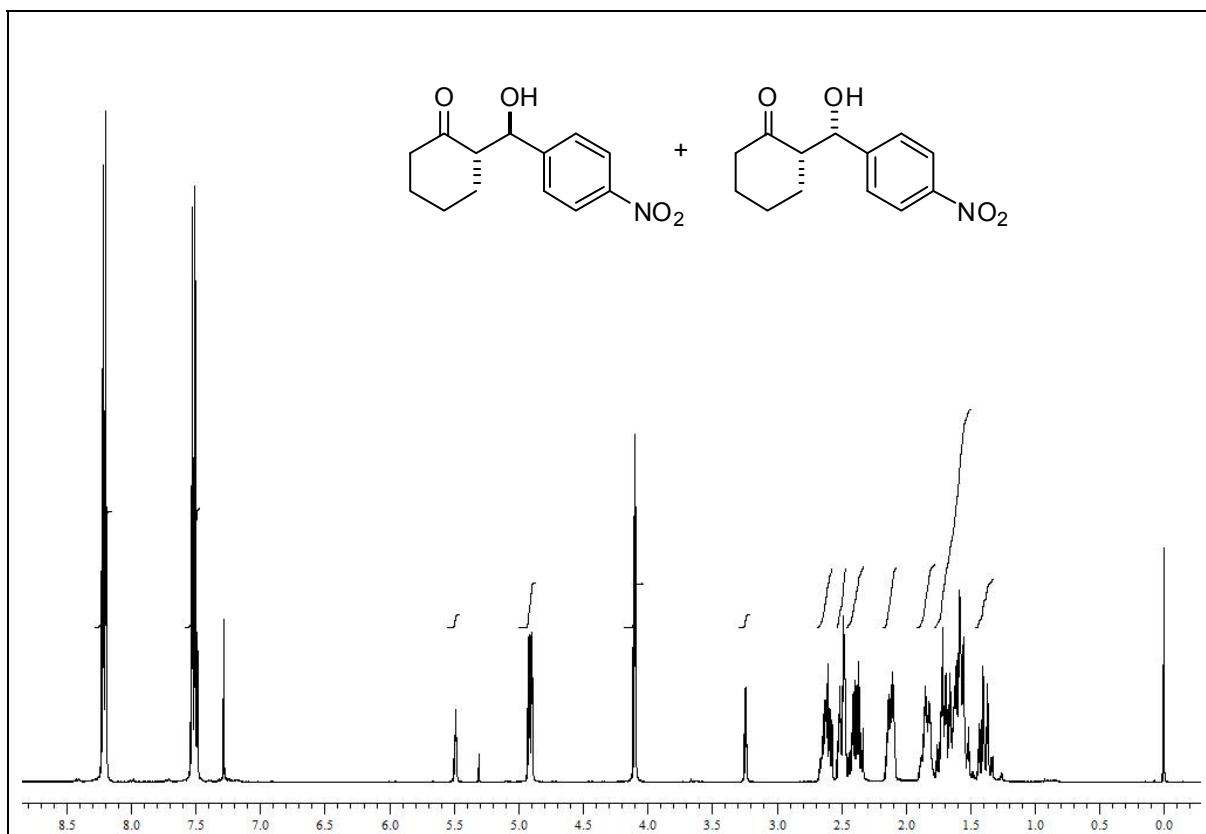


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **15g** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz

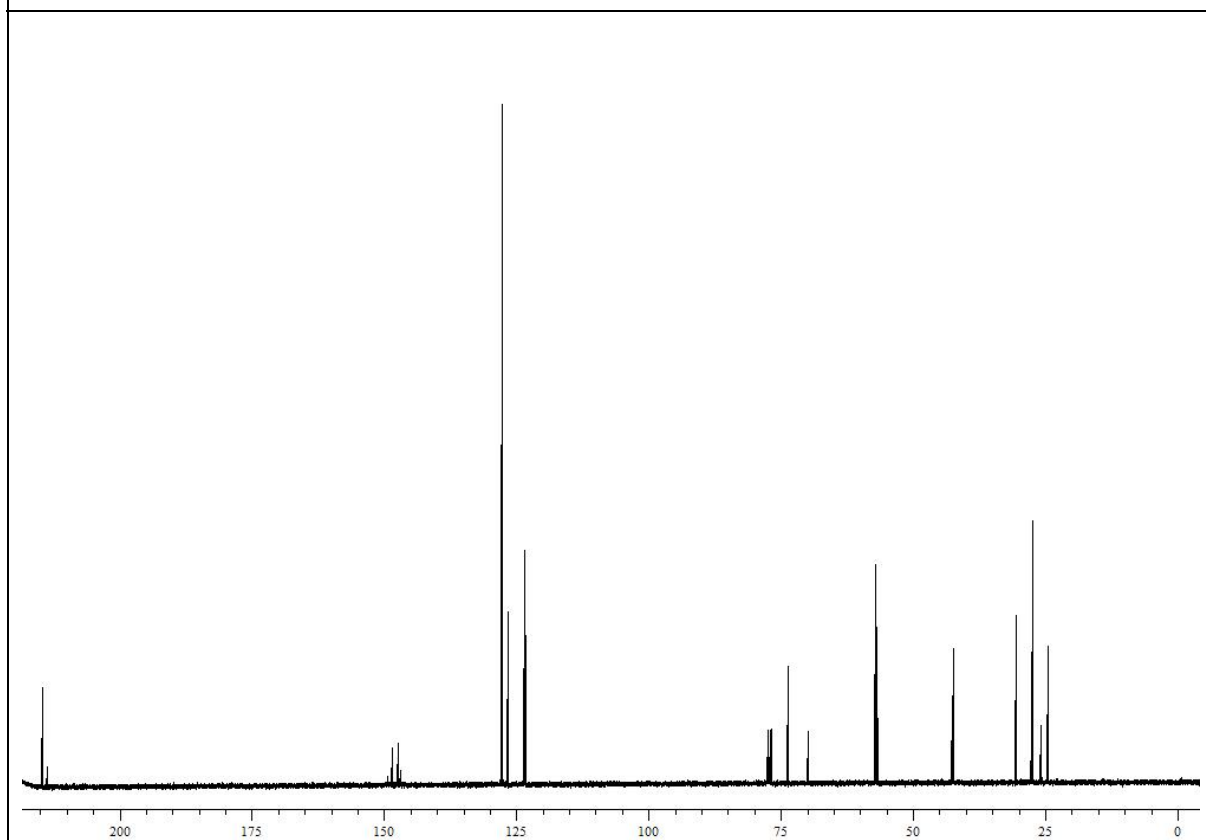


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **15g** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



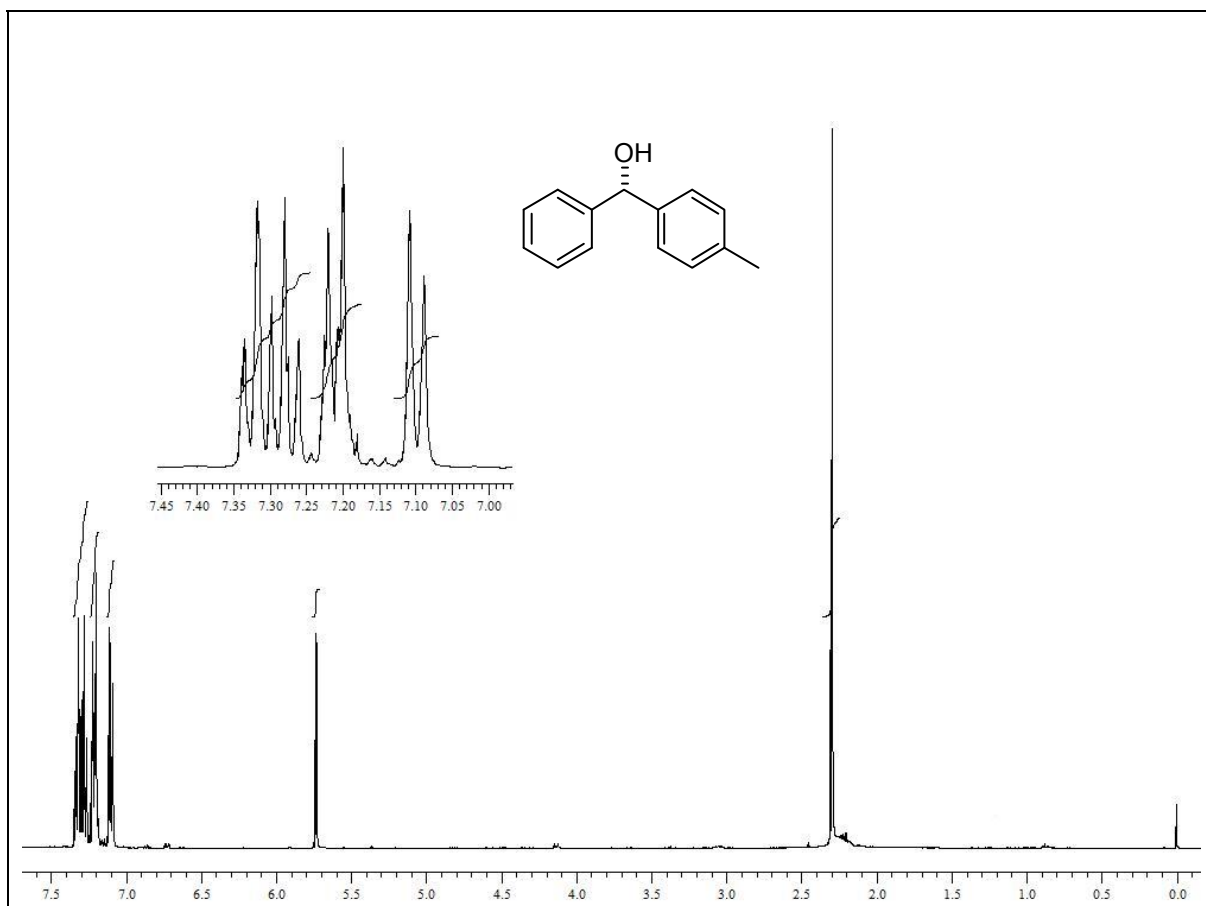


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **15i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

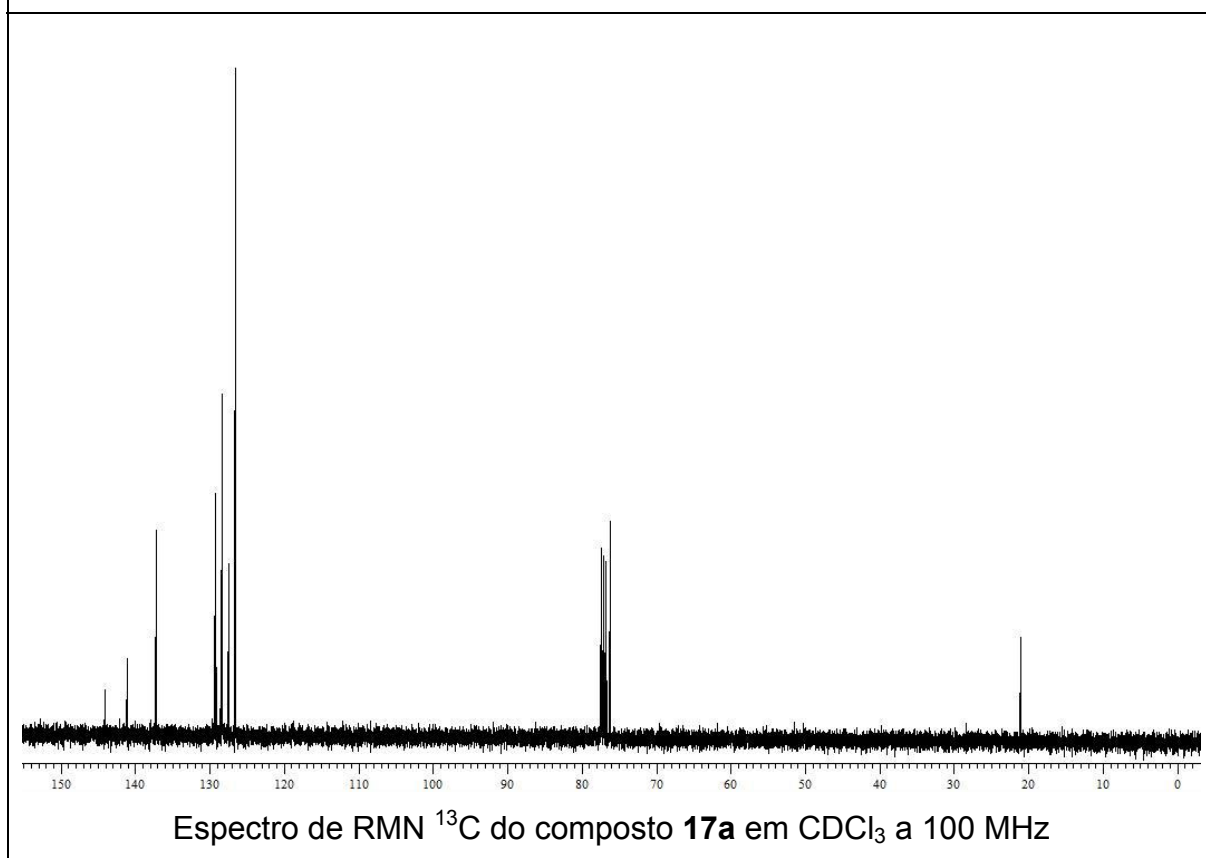


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **15i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

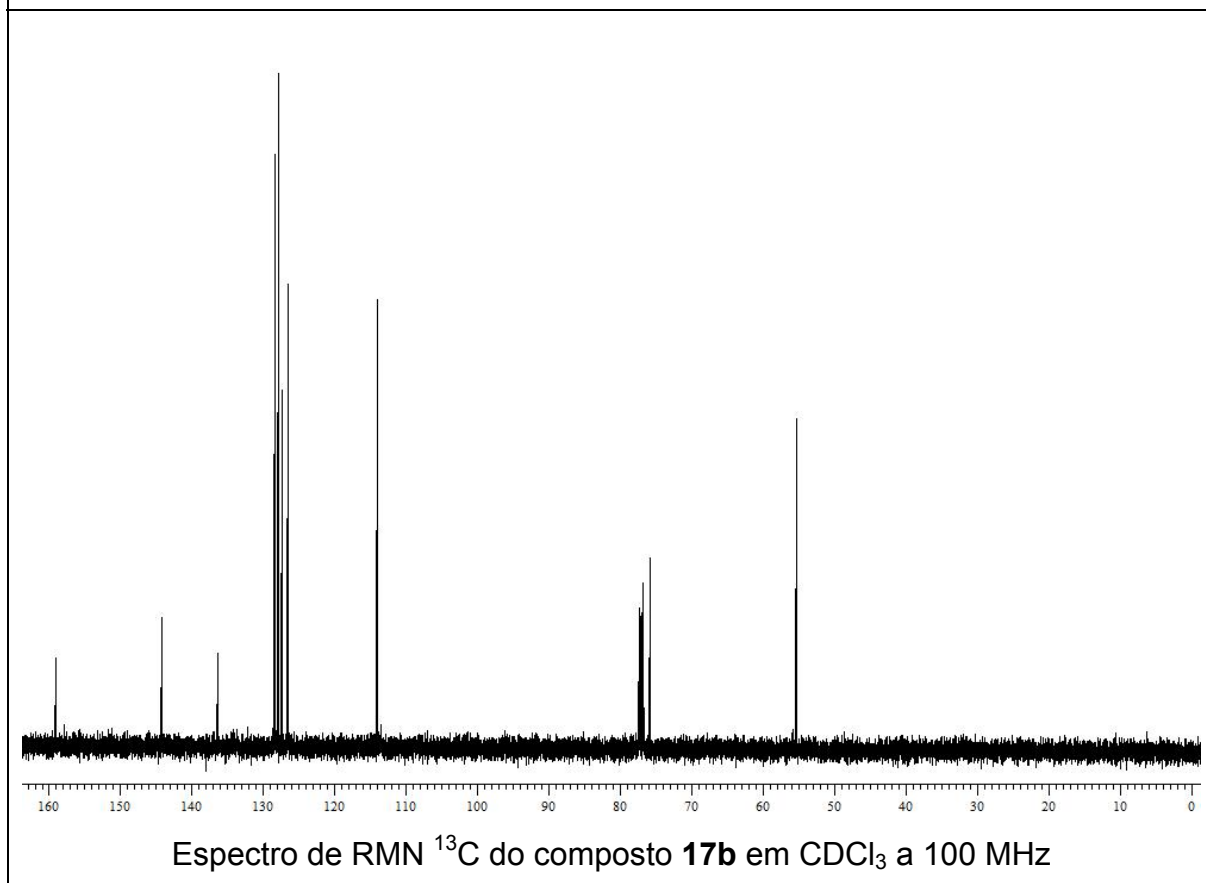
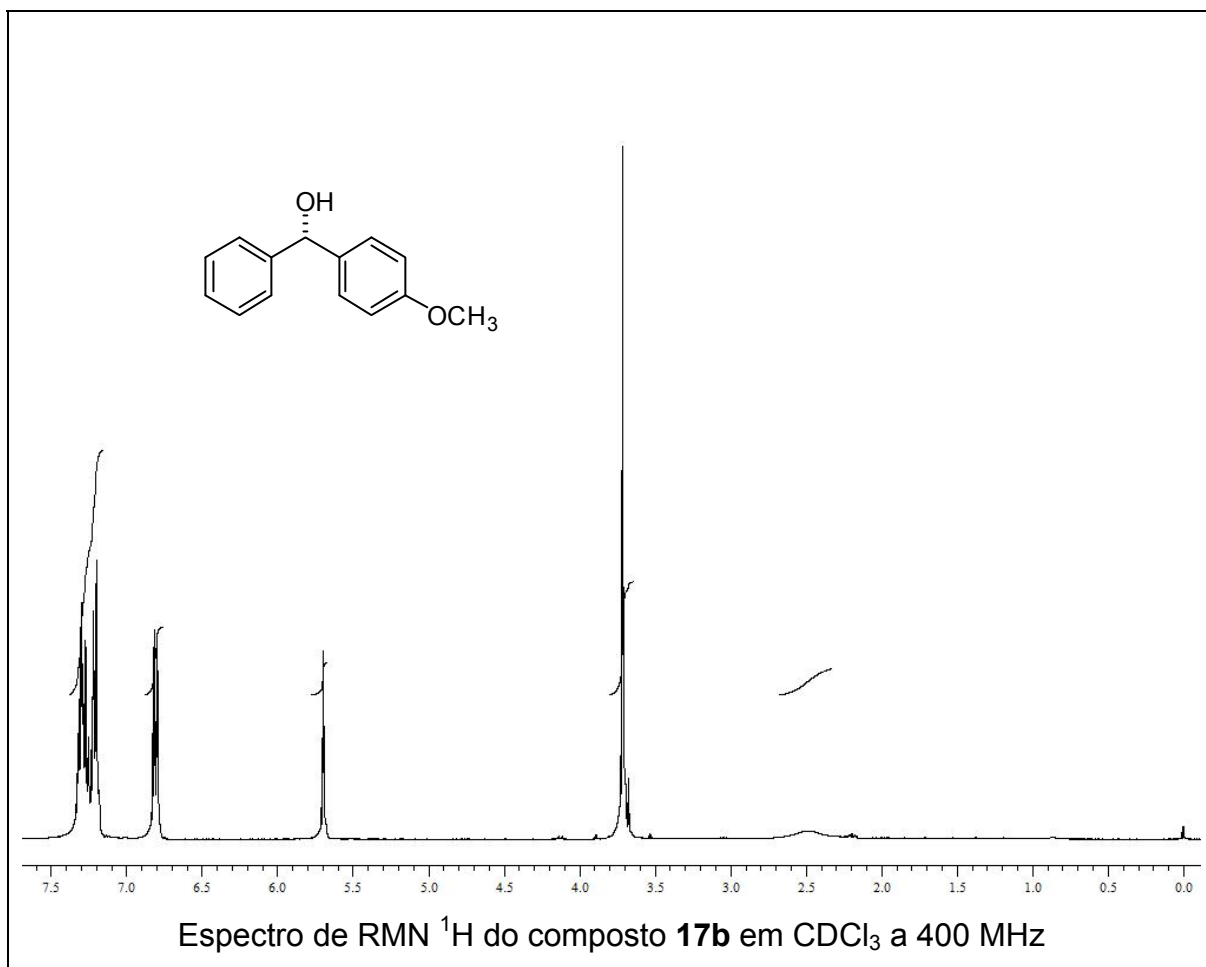


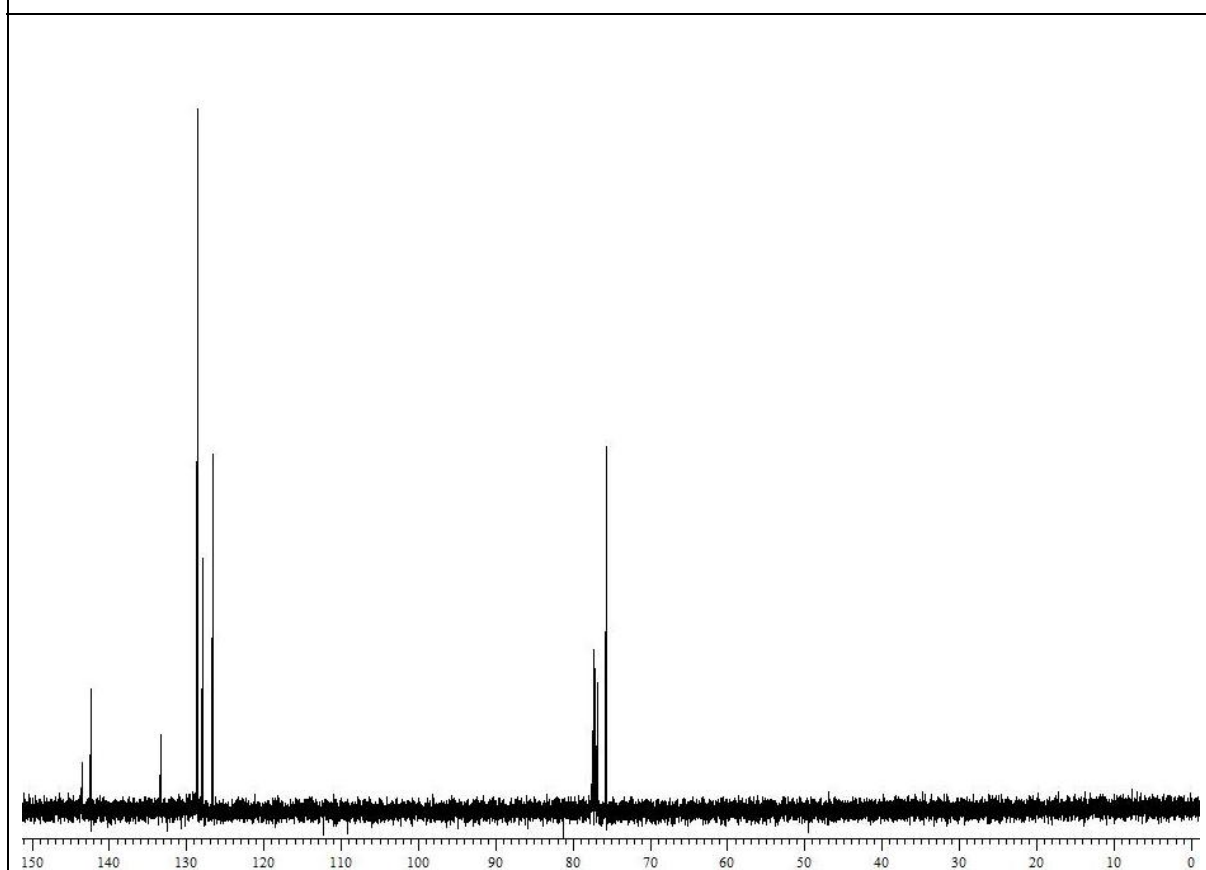
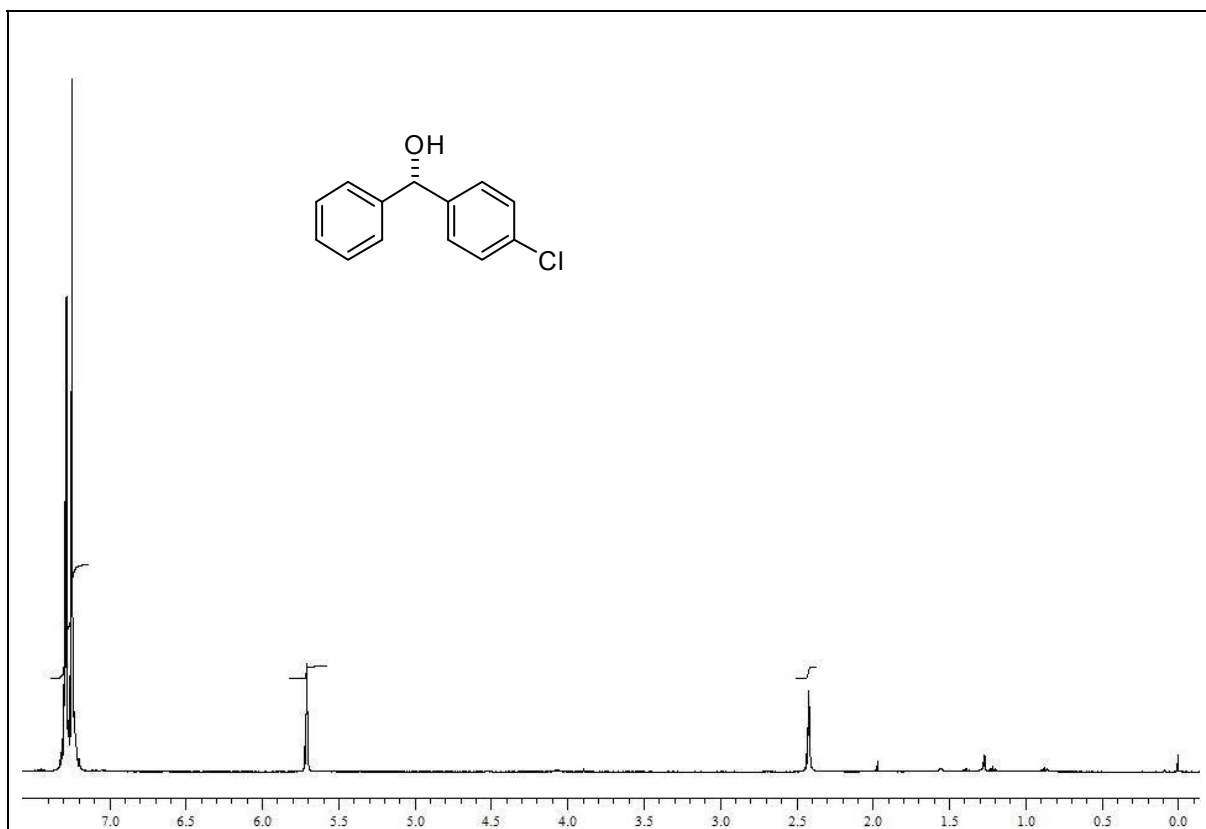


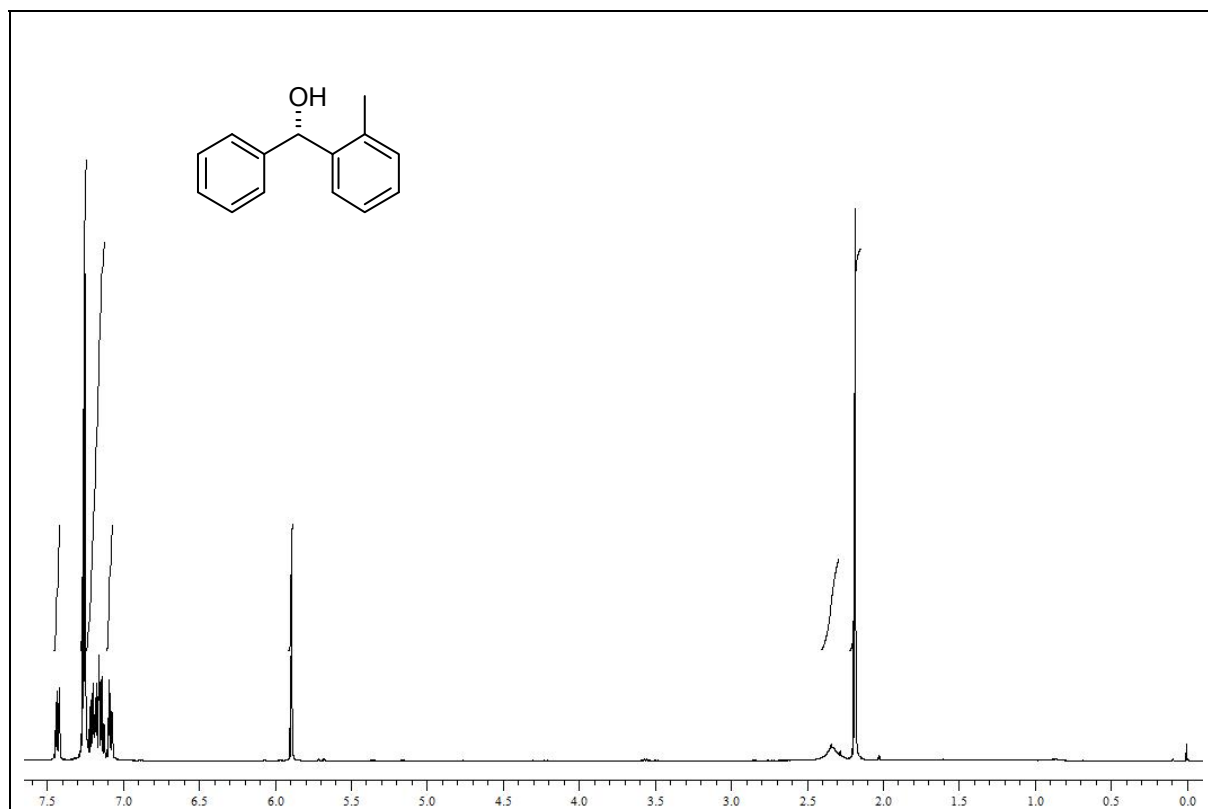
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **17a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



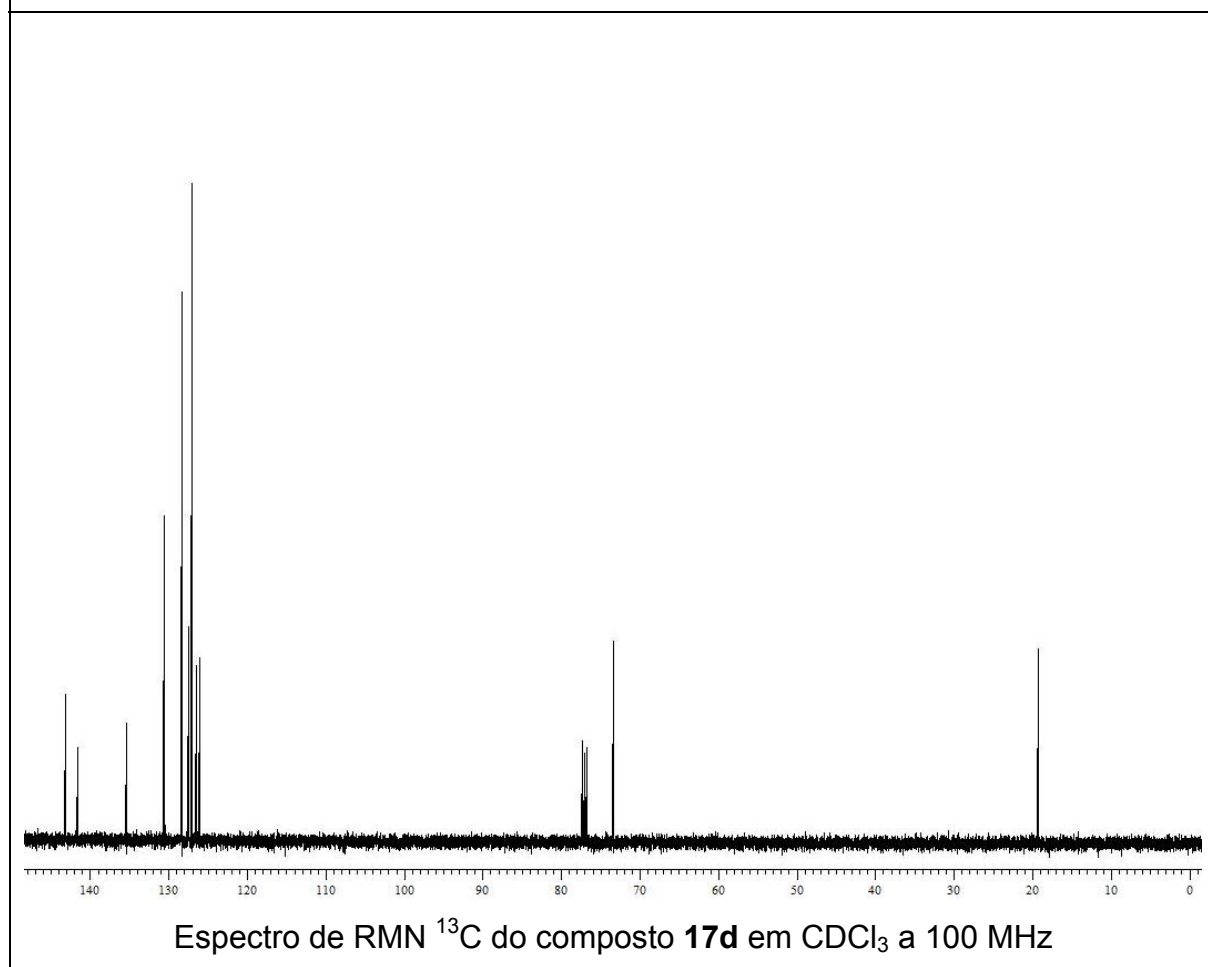
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **17a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



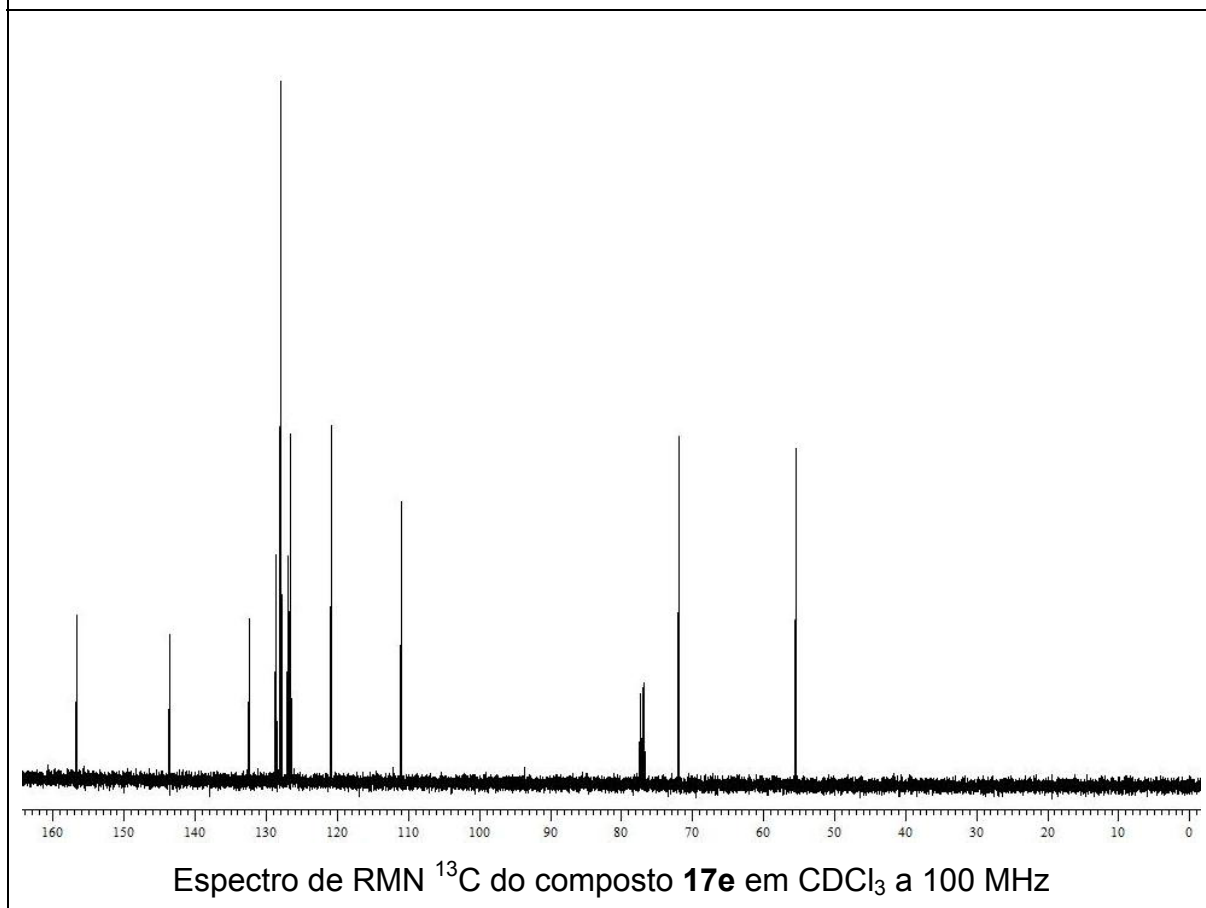
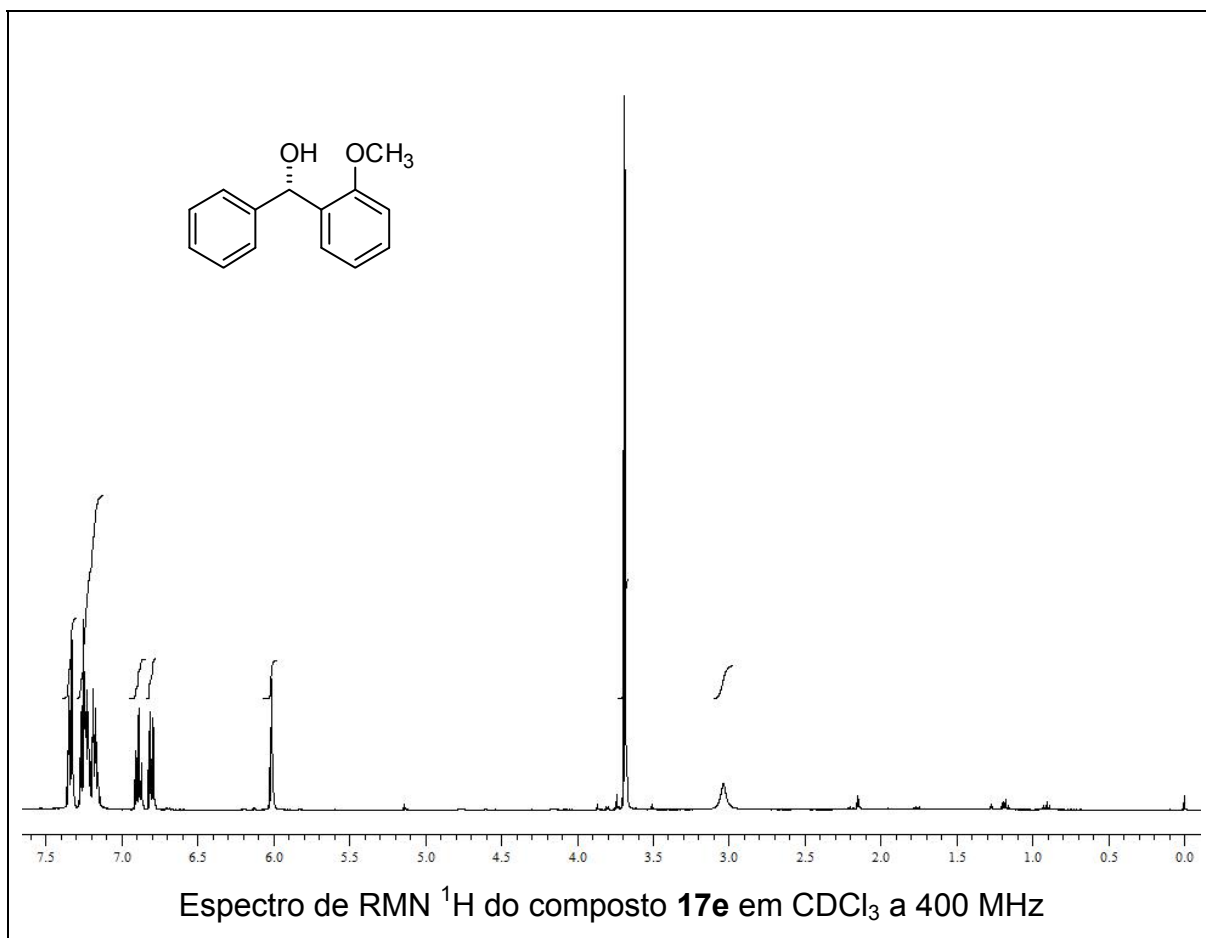


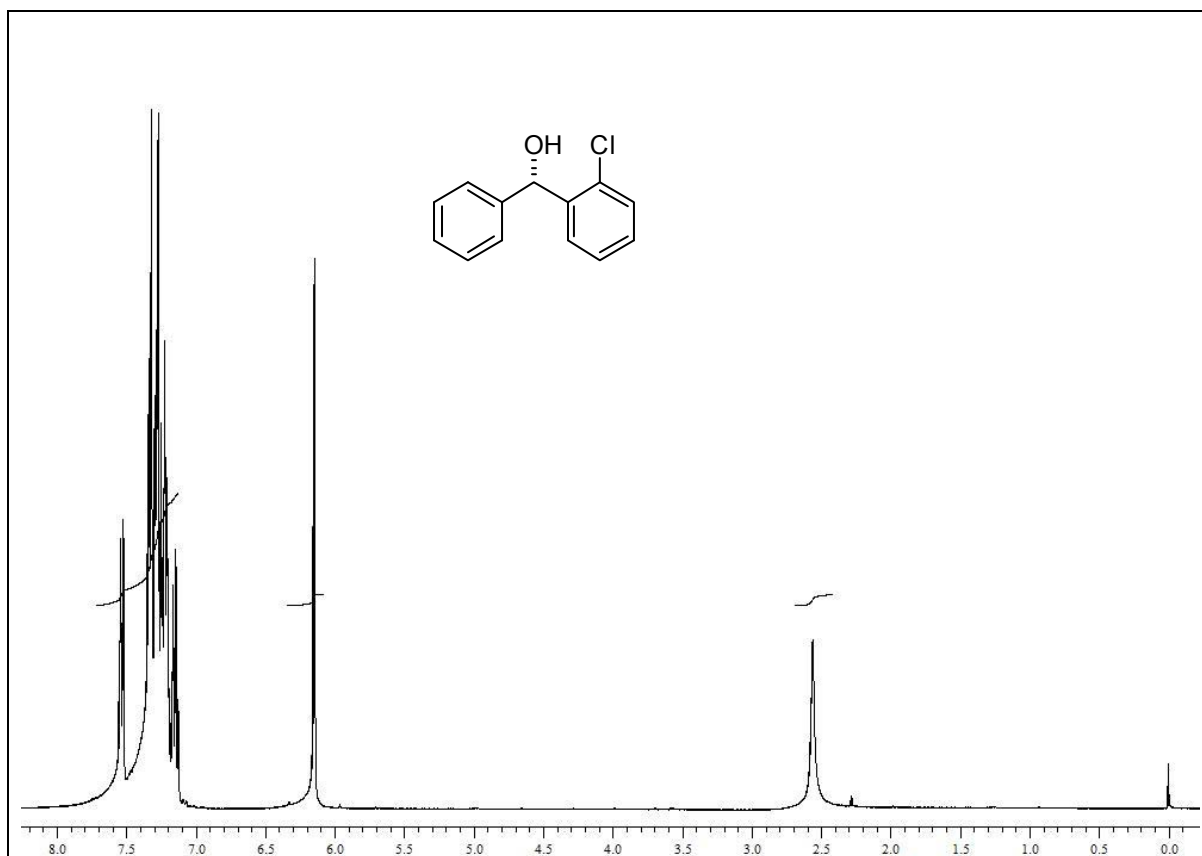


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **17d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

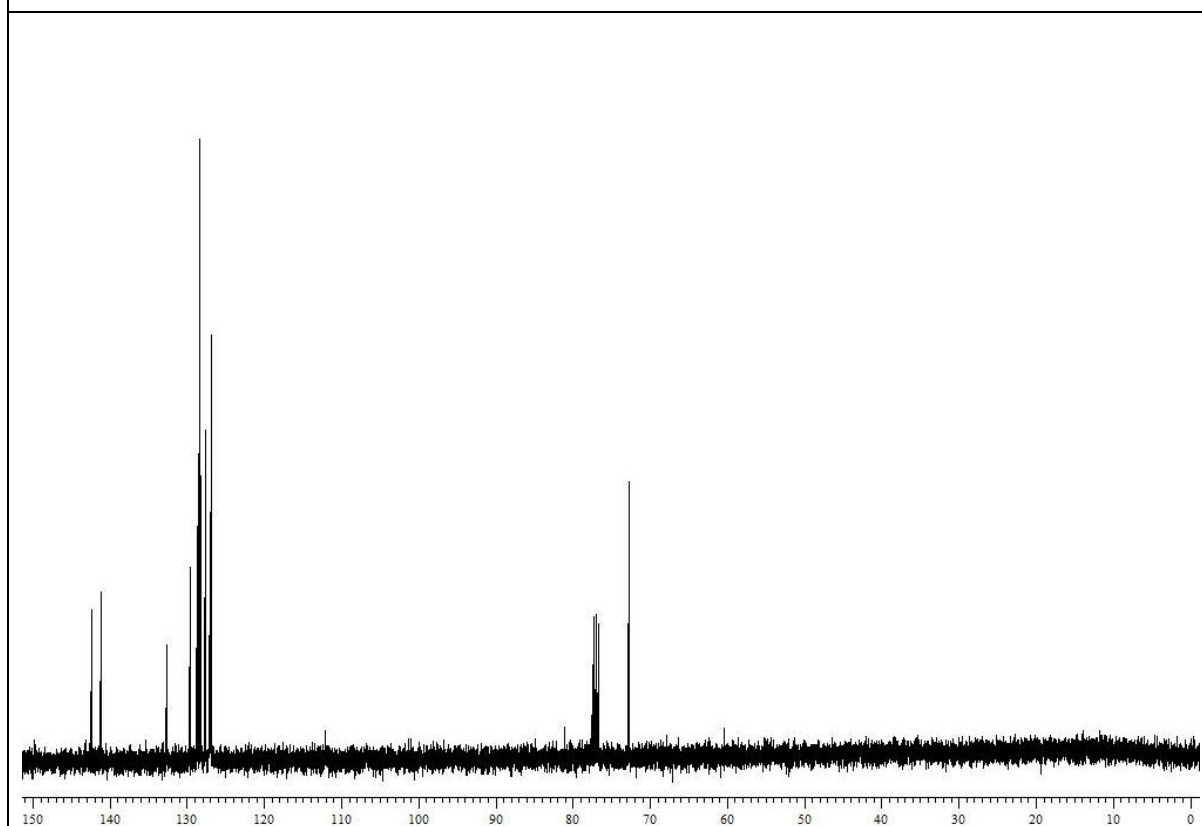


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **17d** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz





Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 17f em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 17f em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



**Ricardo Samuel Schwab**  
Curriculum Vitae

Julho/2010



# Ricardo Samuel Schwab

Curriculum Vitae

---

## Dados Pessoais

**Nome** Ricardo Samuel Schwab

**Filiação** Sergio Luiz Schwab e Ana Marli Schwab

**Nascimento** 28/07/1982 - Santa Cruz do Sul/RS - Brasil

**Carteira de Identidade** 7078518474 ssp - RS - 25/11/1996

**CPF** 98978861091

**Endereço residencial** RUA SANTANA, nº 911  
ARROIO GRANDE - Santa Cruz do Sul  
96830-280, RS - Brasil  
Telefone: 51 37152810

**Endereço profissional** Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas,  
Departamento de Química  
Avenida Roraima, prédio 18, sala 2225.  
Camobi - Santa Maria  
97105-900, RS - Brasil  
Telefone: 55 32208669

**Endereço eletrônico** e-mail para contato : rschwab28@gmail.com  
e-mail alternativo : rschwab28@mail.ufsm.br

---

## Formação Acadêmica/Titulação

**2006 - 2010** Doutorado em Química.  
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, Brasil  
Título: Síntese e Aplicação de Calcogenetos Derivados de Peptídeos em Catálise Assimétrica, Ano de obtenção: 2010  
Orientador: Antonio Luiz Braga  
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

**2000 - 2005** Graduação em Química Industrial.  
Universidade de Santa Cruz do Sul, UNISC, Santa Cruz Do Sul, Brasil  
Título: SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS E BIOLÓGICAS DE 3-FENIL-5-(2'-HIDROXI)-FENIL-1,2,4-OXADIAZÓIS-5'-SUBSTITUÍDOS EM MICRORGANISMOS DE INTERESSE CLÍNICO  
Orientador: Luciano Dornelles e Valeriano Antonio Corbellini

---

## Formação complementar

**2008 - 2008** Curso de curta duração em Princípios de Organocatálise.  
Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Sao Paulo, Brasil

---

## Atuação profissional

### 1. Leibniz Institute of Plant Biochemistry - IPB

---

#### Vínculo institucional

**2009 - 2010** Vínculo: Doutorado Sandwich , Enquadramento funcional: Bolsista CAPES/DAAD , Carga horária: 40, Regime: Dedicção Exclusiva

---

## Atividades

**10/2009 - 03/2010** Pesquisa e Desenvolvimento, Leibniz Institute of Plant Biochemistry

*Linhas de Pesquisa:*

*Síntese e Avaliação de Compostos de Enxofre e Selênio Peptídeo-Miméticos e Inibidores de Selenoenzimas*

## 2. Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

---

### Vínculo institucional

**2007 - 2010** Vínculo: Bolsista de Doutorado , Enquadramento funcional: Bolsista de Doutorado , Carga horária: 40, Regime: Dedicção Exclusiva

**2006 - 2007** Vínculo: Bolsista de Mestrado , Enquadramento funcional: Bolsita de Mestrado , Carga horária: 40, Regime: Dedicção Exclusiva

---

### Atividades

**11/2006 - 06/2008** Estágio, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Departamento de Química da UFSM

*Estágio:*

*Operador de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono Treze (RMN)*

**02/2006 - 07/2010** Pesquisa e Desenvolvimento, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Departamento de Química da UFSM

*Linhas de Pesquisa:*

*Síntese e aplicação de peptídeos derivados de aminoácidos como organocatalisadores em reações de adição aldólica*

## 3. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

---

### Vínculo institucional

**2005 - 2006** Vínculo: Bolsita PRO-BIC , Enquadramento funcional: Bolsita PRO-BIC FAPERGS , Carga horária: 20, Regime: Parcial

**2004 - 2004** Vínculo: Bolsista PUIC , Enquadramento funcional: Bolsista de pesquisa da UNISC , Carga horária: 16, Regime: Dedicção Exclusiva

**2003 - 2004** Vínculo: Monitor de Laboratório , Enquadramento funcional: Bolsista Prolab , Carga horária: 20, Regime: Dedicção Exclusiva

**2001 - 2003** Vínculo: Bolsista CNPq , Enquadramento funcional: Bolsista CNPq , Carga horária: 20, Regime: Dedicção Exclusiva

**2000 - 2001** Vínculo: Monitor de Laboratório , Enquadramento funcional: Bolsista Prolab , Carga horária: 20, Regime: Dedicção Exclusiva

---

### Atividades

**11/2008 - 11/2008** Extensão Universitária, Universidade de Santa Cruz do Sul

*Especificação:*

*Tópicos Modernos em Química Orgânica*

**05/2004 - 02/2006** Projetos de pesquisa, Universidade de Santa Cruz do Sul

*Participação em projetos:*

*Oleoquímica: Produção, extração, caracterização e transformação de óleos vegetais com ênfase na obtenção de biodiesel e aproveitamento de subprodutos*

**08/2003 - 04/2004** Estágio, Universidade de Santa Cruz do Sul

*Estágio:*

*Monitoria de Ensino nos Laboratórios de Ensino de Química, orientado pelas Professoras Msc. Nádia de Monte Baccar e Dr. Ana Lúcia Becker Rohlfes*

**08/2001 - 07/2003** Projetos de pesquisa, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

*Participação em projetos:*

*Síntese de 1,2,4-oxadiazóis substituídos na posição 5 com derivados de aminoácidos*

**02/2001 - 07/2001** Estágio, Universidade de Santa Cruz do Sul

*Estágio:*

*Monitoria de Ensino nos Laboratórios de Ensino de Química, orientado pelo Prof. Dr. Luciano Dornelles*

**08/2000 - 12/2000** Estágio, Universidade de Santa Cruz do Sul

*Estágio:*

*Monitoria de Ensino nos Laboratórios de Ensino de Química, orientado pelo Prof. Dr. Marco Flores Ferrão*

---

## Linhas de pesquisa

1. Síntese e aplicação de peptídeos derivados de aminoácidos como organocatalisadores em reações de adição aldólica
2. Síntese e Avaliação de Compostos de Enxofre e Selênio Peptídeo-Miméticos e Inibidores de Selenoenzimas

---

## Projetos

**2004 - 2006** Oleoquímica: Produção, extração, caracterização e transformação de óleos vegetais com ênfase na obtenção de biodiesel e aproveitamento de subprodutos

Descrição: Descrição: O trabalho desenvolvido neste projeto será direcionado ao plantio, extração, transformação de óleos vegetais. Os óleos vegetais transformados por transesterificação serão empregados como biodiesel, realizando-se testes em motores com ciclo diesel. As reações de transformação de óleos que serão realizadas, envolverão a epoxidação, hidrogenação e transesterificação dos óleos de girassol e amendoim principalmente, sendo que algumas transformações serão realizadas com outros óleos, como o de rícino e linhaça. Do produto da transesterificação, visando a produção de biodiesel, obtém-se o glicerol. A partir deste subproduto serão investigados novos produtos que possam ser utilizados pela indústria química em geral ou que tenham atividade biológica. As metodologias que serão utilizadas empregarão catálise química ou enzimática.

Situação: Em Andamento Natureza: Pesquisa

Alunos envolvidos: Graduação (0); Especialização (0); Mestrado acadêmico (0); Mestrado profissionalizante (0); Doutorado (0);

Integrantes: Ricardo Samuel Schwab; Luciano Dornelles; Valeriano Antonio Corbellini; Rosana de Cassia de Souza Schneider (Responsável); Marco Flôres Ferrão; Geraldo Crossetti; Francisco Faggion; Marcelino Hoppe; Carlos Antonio Tillmann

Financiador(es): Universidade de Santa Cruz do Sul-UNISC, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul-FAPERGS

**2001 - 2003** Síntese de 1,2,4-oxadiazóis substituídos na posição 5 com derivados de aminoácidos

Descrição: Descrição: Sintetizar e identificar os 1,2,4-oxadiazóis substituídos na posição 5 com derivados de aminoácidos, partindo-se de arilamidoximas e de alguns L e D-aminoácidos com seu grupamento amino protegido, visando possíveis atividades biológicas. Comparar a atividade antifúngica dos 1,2,4-oxadiazóis com triciclazol sobre *Bipolaris sorokiniana*, utilizando o método de Butty modificado.

Situação: Concluído Natureza: Pesquisa

Alunos envolvidos: Graduação (4); Especialização (0); Mestrado acadêmico (0); Mestrado profissionalizante (0); Doutorado (0);

Integrantes: Ricardo Samuel Schwab; Luciano Dornelles (Responsável); Wolmar Alípio Severo Filho; Antonio Luiz Braga; Valeriano Antonio Corbellini; Maria Lucia Scroferneker; Krisna Pereira

Financiador(es): Universidade de Santa Cruz do Sul-UNISC, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul-FAPERGS, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq

Número de produções C,T & A: 13/

---

## Áreas de atuação

1. Síntese Orgânica
2. Organocatálise
3. Microbiologia

---

## Idiomas

- Inglês** Compreende Bem , Fala Razoavelmente, Escreve Razoavelmente, Lê Bem
- Espanhol** Compreende Razoavelmente , Fala Pouco, Escreve Pouco, Lê Razoavelmente

---

## Prêmios e títulos

- 2007** Bolsa de Doutorado, CAPES
- 2006** Aluno - Destaque do curso de Química Industrial da Universidade de Santa Cruz do Sul, Conselho Regional de Química da 5a Região
- 2006** Bolsa de Mestrado, CNPq
- 2005** Bolsa de Iniciação Científica, FAPERGS
- 2004** Bolsa de Iniciação Científica, UNISC
- 2003** Melhor Painele na área de Química Orgânica e Produtos Naturais, XI Encontro de Química da Região Sul - UFPEL, Universidade Federal de Pelotas
- 2001** Bolsa de Iniciação Científica, CNPq

## Produção em C, T& A

---

### Produção bibliográfica

#### Artigos completos publicados em periódicos

1. SCHWAB, Ricardo Samuel, C., Soares Letiere, DORNELLES, Luciano, D., Rodrigues Oscar E., W., Paixão Márcio, MARCELO, Godoi, L., Braga Antonio  
Chiral Chalcogen Peptides as Ligands for the Catalytic Enantioselective Aryl Transfer Reaction to Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry*. , v.2010, p.3574 - 3578, 2010.
2. SANTOS, Danúbia Bonfanti dos, SCHIAR, Viviane Patrícia Pires, CAMARGO, Marinei Cristina Pereira Ribeiro, SCHWAB, Ricardo Samuel, MEINERZ, Daiane Francine, ALLEBRANDT, Josiane, ROCHA, Joao Batista Teixeira da, NOGUEIRA, Cristina Wayne, ASCHNER, Michael, BARBOSA, Nilda Berenice Vargas  
Genotoxicity of organoselenium compounds in human leukocytes in vitro. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. , v.676, p.21 - 26, 2009.
3. BRAGA, Antonio Luiz, SCHWAB, Ricardo Samuel, ALBERTO, Eduardo, SALMAN, Syed Muhammad, VARGAS, Josimar, AZEREDO, Juliano Braun de  
Ring opening of unprotected aziridines by zinc selenolates in a biphasic system. *Tetrahedron Letters*. , v.50, p.2309 - 2311, 2009.
4. BRAGA, Antonio Luiz, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, SCHWAB, Ricardo Samuel, RODRIGUES, Oscar Endrigo Dorneles, DORNELLES, Luciano, BRAGA, Hugo Campos, LÜDTKE, Diogo Seibert  
Synthesis of selenium- and tellurium-containing nucleosides derived from uridine. *Tetrahedron Letters*. , v.50, p.3005 - 3007, 2009.

5. SHARMA, Anuj, SCHWAB, Ricardo Samuel, BRAGA, Antonio Luiz, BARCELLOS, Thiago, PAIXÃO, Márcio Weber  
A convenient synthetic route for alkynylselenides from alkynyl bromides and diaryl diselenides employing copper(I)/imidazole as novel catalytic system. *Tetrahedron Letters.* , v.49, p.5172 - 5174, 2008.
6. SCHWAB, Ricardo Samuel, GALETTO, Fabio Zazyki, AZEREDO, Juliano Braun de, BRAGA, Antonio Luiz, SEIBERT, Diogo Lüdtkke, PAIXÃO, Márcio Weber  
Organocatalytic asymmetric aldol reactions mediated by a cysteine-derived prolinamide. *Tetrahedron Letters.* , v.49, p.5094 - 5097, 2008.
7. BRAGA, Antonio Luiz, VARGAS, Fabrício, GALETTO, Fabio Zazyki, PAIXÃO, Márcio Weber, SCHWAB, Ricardo Samuel, TAUBE, Paulo Sérgio  
One-Pot Indium Iodide Mediated Synthesis of Chiral  $\alpha$ -Seleno Amides and Selenocysteine Derivatives by Ring-Opening Reaction of 2-Oxazolines. *European Journal of Organic Chemistry.* , v.2007, p.5327 - 5331, 2007.
8. SCHWAB, Ricardo Samuel, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, BRAGA, Antonio Luiz, LÜDTKE, Diogo Seibert, ROSA, Daiane Milbradt, ALBERTO, Eduardo  
One Pot Synthesis of Chiral N-Protected  $\alpha$ -Amino Acid Derived 1,2,4-Oxadiazoles. *Synthesis. Journal of Synthetic Organic Chemistry.* , v.10, p.1589 - 1594, 2004.
9. SCHNEIDER, Rosana de Cassia de Souza, BACCAR, Nádia de Monte, BACK, Davi Fernando, RODRIGUES, Luciano Marques, SCHWAB, Ricardo Samuel, BARTZ, Fabiane Regina  
O ensino de Química Analítica Qualitativa por um caminho mais investigativo. *Tecno-Lógica.* , v.7, p.91 - 96, 2003.

#### **Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)**

1. SOARES, Letiére Cabreira, ALBERTO, Eduardo Eliezer, VARGAS, Josimar, SCHWAB, Ricardo Samuel, TAUBE, Paulo Sérgio, NASCIMENTO, Vanessa, RODRIGUES, Oscar Endrigo Dorneles, BRAGA, Antonio Luiz  
Ephedrine Based Diselenide: A Versatile Selenium Catalyst from Asymmetric Arylation to Aldehydes In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.  
**13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.** , 2009.
2. SALMAN, Syed Muhammad, SCHWAB, Ricardo Samuel, ALBERTO, Eduardo Eliezer, BRAGA, Antonio Luiz  
Ring Opening of Aziridine with Phenyl Selenium Zinc Bromide in Ionic Liquid BMIM[BF<sub>4</sub>] In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.  
**13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.** , 2009.
3. KAWASOKO, Cristiane Yuriko, BRAGA, Antonio Luiz, SCHWAB, Ricardo Samuel, ALBERTO, Eduardo Eliezer, AZEREDO, Juliano Braun de  
Straightforward Synthesis of  $\gamma$ -Seleno In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.  
**13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.** , 2009.
4. SCHWAB, Ricardo Samuel, SANTOS, Danúbia Bonfanti dos, SCHIAR, Viviane Patrícia Pires, ZENI, Gilson, NOGUEIRA, Cristina Wayne, MEINERZ, Daiane Francine, CAMARGO, Marinei Cristina Pereira Ribeiro, ROCHA, Joao Batista Teixeira da  
Efeito de Compostos Orgânicos de Selênio Sobre o Índice de Dano ao DNA de Leucócitos Humanos in vitro. In: I Congresso de Toxicologia Clínico-Laboratorial, 2008, Porto Alegre.  
**I Congresso de Toxicologia Clínico-Laboratorial (ToxSul).** , 2008.
5. SCHWAB, Ricardo Samuel, AZEREDO, Juliano Braun de, BRAGA, Antonio Luiz, PAIXÃO, Márcio Weber, SEIBERT, Diogo Lüdtkke  
Síntese e Aplicação de Peptídeos contendo Enxofre e Selênio em Reações Aldólicas Enantiosseletivas In: 31a Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia.  
**31a Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química do Petróleo à Biomassa Soluções para um Mundo Melhor?.** , 2008.

6. SCHWAB, Ricardo Samuel, GODOI, Marcelo de, AZEREDO, Juliano Braun de, BRAGA, Antonio Luiz  
Síntese e Aplicação de Peptídeos contendo Enxofre e Selênio em Reações Eantiosseletivas de Arilação de Aldeídos In: II Encontro sobre Selênio e Telúrio, 2008, Campos do Jordão.

**II Encontro sobre Selênio e Telúrio - Brasil Hotel Leão da Montanha - Campos do Jordão - SP. , 2008.**

7. SCHWAB, Ricardo Samuel, PAIXÃO, Márcio Weber, LÜDTKE, Diogo Seibert, BRAGA, Antonio Luiz  
Cysteine-derived ligands in the organocatalytic enantioselective aldol reaction In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema.

**Book of Abstracts 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2007.**

8. BRAGA, Antonio Luiz, VARGAS, Fabrício, GALETTO, Fabio Zazyki, TAUBE JUNIOR, Paulo Sérgio, PAIXÃO, Márcio Weber, SCHWAB, Ricardo Samuel

One Pot Indium (I) Iodide-Mediated Synthesis of Chiral B-Seleno Amides an Selenocysteine Derivatives via 2-Oxazolines Ring Opening Reactions In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema.

**Book of Abstracts 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2007.**

9. BRAGA, Antonio Luiz, VARGAS, Fabrício, GALETTO, Fabio Zazyki, TAUBE JUNIOR, Paulo Sérgio, SCHWAB, Ricardo Samuel, MAIA, Renata Avena, PAIXÃO, Márcio Weber

Síntese de betas-Seleno Amidas Quirais e Derivados de Selenocisteína via Abertura de Anéis Oxazolínicos Promovida por Selenolatos de Índio In: XV Encontro de Química da Região Sul - Química e a interdisciplinaridade, 2007, Ponta Grossa - PR.

**Anais do 15º Encontro de Química da Região Sul. , 2007.**

10. ROCHA, Joana Elisa da, DORNELLES, Luciano, SCHWAB, Ricardo Samuel, SCHNEIDER, Rosana de Cassia de Souza, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio

Síntese de oxadiazóis derivados do glicerol e de amidoximas: agregando valor ao co-produto do biodiesel In: XV Encontro de Química da Região Sul - Química e a interdisciplinaridade, 2007, Ponta Grossa - PR.

**Anais do 15º Encontro de Química da Região Sul. , 2007.**

11. AZEREDO, Juliano Braun de, SCHWAB, Ricardo Samuel, BRAGA, Antonio Luiz, LÜDTKE, Diogo Seibert, PAIXÃO, Márcio Weber

Síntese de Peptídeos Quirais e sua Aplicação em Organocatálise In: XV Encontro de Química da Região Sul - Química e a interdisciplinaridade, 2007, Ponta Grossa - PR.

**Anais do 15º Encontro de Química da Região Sul. , 2007.**

12. DORNELLES, Luciano, CUNHA, Sandro Pedroso da, SCHWAB, Ricardo Samuel, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio

Síntese de Heterocíclicos derivados de Arilamidoximas e Tiazolidinas In: XII Seminário de Iniciação Científica e XI Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC, 2006, Santa Cruz do Sul.

**XII Seminário de Iniciação Científica e XI Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC. , 2006.**

13. CUNHA, Sandro Pedroso da, DORNELLES, Luciano, SCHWAB, Ricardo Samuel, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio

Síntese de heterocíclicos derivados de arilamidoximas e tiazolidinas In: XI Seminário de Iniciação Científica e X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão, 2005, Santa Cruz do Sul.

**Aquecimento Global: Protocolo de Kyoto e Ações para a Redução de Emissão de Poluentes na Atmosfera. , 2005.**

14. SCHWAB, Ricardo Samuel, DORNELLES, Luciano, SCHNEIDER, Rosana de Cassia de Souza, CORBELLINI, Valeriano Antonio, FERRÃO, Marco Flôres, CROSSETTI, Geraldo

Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados de intermediários obtidos a partir do glicerol In: XI Seminário de Iniciação Científica e X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão, 2005, Santa Cruz do Sul.

**Aquecimento Global: Protocolo de Kyoto e Ações para a Redução de Emissão de Poluentes na Atmosfera. , 2005.**

15. SCHWAB, Ricardo Samuel, DORNELLES, Luciano, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, CUNHA, Sandro Pedroso da, BRAGA, Antonio Luiz, SCHNEIDER, Paulo Henrique, LÜDTKE, Diogo Seibert  
Synthesis of Chiral N-Protected alfa-Amino Acid-Derived 1,2,4-Oxadiazoles Mediated by Microwave Irradiation under Solvent-free Condition In: 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela.  
**Book of Abstracts.** Imprensa Universitária - Universidade Federal de Santa Maria, 2005. p.321 - 321
16. SCHWAB, Ricardo Samuel, PEREIRA, Krisna, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, SCROFERNEKER, Maria Lucia  
Ensaio de atividade antifúngica de 1,2,4-oxadiazóis derivados de D e L-alanina e leucina contra *Bipolaris sorokiniana* In: X Seminário de Iniciação Científica e IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC, 2004, Santa Cruz do Sul.  
**X Seminário de Iniciação Científica e IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC - CDRoom 2004.** EDUNISC, 2004.
17. SCHWAB, Ricardo Samuel, CUNHA, Sandro Pedroso da, MALISAK, Daniel, DORNELLES, Luciano  
Proposta de ensino de química orgânica a partir da síntese de 1,2,4-oxadiazóis utilizando diferentes grupos protetores In: XII Encontro de Química da Região Sul - Química - Tecnologia e Desenvolvimento, da ciência básica a tecnológica, 2004, Guarapuava.  
**XI Encontro de Química da Região Sul - Química: Tecnologia e Desenvolvimento, da ciência básica a tecnológica.** , 2004. p.ED08 - ED08
18. SCHWAB, Ricardo Samuel, PEREIRA, Krisna, DORNELLES, Luciano, SCHNEIDER, Rosana de Cassia de Souza, CORBELLINI, Valeriano Antonio, FERRÃO, Marco Flôres, CROSSETTI, Geraldo, KIST, Lourdes Teresinha  
Síntese de compostos derivados do glicerol obtidos a partir da transesterificação de óleos vegetais In: X Seminário de Iniciação Científica e IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC, 2004, Santa Cruz do Sul.  
**X Seminário de Iniciação Científica e IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC - CDRoom 2004.** EDUNISC, 2004.
19. SCHWAB, Ricardo Samuel, PEREIRA, Krisna, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, SCROFERNEKER, Maria Lucia, BRAGA, Antonio Luiz  
Síntese e Atividade antifúngica de 1,2,4-oxadiazóis derivados de alfa-aminácidos e N-protetidos contra *Bipolaris Sorokiniana* In: 56a Reunião Anual da SBPC, Cuiabá - Mato Grosso.  
**56a Reunião Anual da SBPC - Anais/Resumos.** , 2004.
20. SCROFERNEKER, Maria Lucia, SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio  
Antifungal activity of 1,2,4-oxadiazoles against *Bipolaris sorokiniana* In: 15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, 2003, San Antonio, Texas.  
**15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology Final program, presentation Summaries and Abstracts.** , 2003. p.405 - 405
21. SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia  
Atividade Antifúngica de 1,2,4-oxadiazóis contra *Bipolaris sorokiniana* In: XXXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2003, Belém.  
**Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical v.36 (Suplemento I), 2003.** , 2003. p.207 - 207
22. BARTZ, Fabiane Regina, LOCK, Luiza Lux, MALISAK, Daniel, SCHWAB, Ricardo Samuel, ROHLFES, Ana Lúcia Becker  
Determinação de ácido fosfórico em refrigerantes do tipo Cola empregando medidas condutométricas In: Encontro Nacional de Química Analítica, 2003, São Luis - Maranhão.  
**CD.** , 2003.

23. SCHWAB, Ricardo Samuel, LOCK, Luiza Lux, RODRIGUES, Luciano Marques, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia, STEFANI, Valter  
Hidrólise de 6-Acetamidocumarina e 2-(2'-Hidroxi-5'-Acetamidofenil)benzoxazol por Fungos Filamentosos In: XI Encontro de Química da Região Sul, 2003, Pelotas - RS.  
**XI Encontro de Química da Região Sul - A Química e os Novos Desafios : Livro de Resumos.** , 2003. p.QO-40 - QO-40
24. ROSA, Daiane Milbradt, SCHWAB, Ricardo Samuel, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia  
Investigação do Potencial Fungistático de 1,2,4-oxadiazóis contra *Bipolaris sorokiniana* In: 23 Semana Científica do HCPA, 2003, Porto Alegre -RS.  
**23 Semana Científica do HCPA.** , 2003. p.p.MIC -
25. SCHWAB, Ricardo Samuel, PEREIRA, Krisna, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio  
Síntese de 1,2,4 -oxadiazóis substituídos na posição 5 com derivados de aminoácidos In: IX Seminário de Iniciação Científica e VIII Jornada de Ensino Pesquisa e Extensão da UNISC, 2003, Santa Cruz do Sul - RS.  
**Seminário de Iniciação Científica e VIII Jornada de Ensino Pesquisa e Extensão da UNISC - CDRoom Tema: Emprego e Trabalho na Sociedade Contemporânea.** EDUNISC, 2003.
26. SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, PEREIRA, Krisna, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia, BRAGA, Antonio Luiz  
Síntese e Atividade Antifúngica de 1,2,4-oxadiazóis Derivados de D e L-aminoácidos contra *Bipolaris sorokiniana* In: XI Encontro de Química da Região Sul, 2003, Pelotas - RS.  
**XI Encontro de Química da Região Sul - A Química e os Novos Desafios : Livro de Resumos.** , 2003. p.QO-41 - QO-41
27. SCHWAB, Ricardo Samuel, PEREIRA, Krisna, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia  
Síntese e Atividade antifúngica dos 3-Aril-5[1-N-etóxicarbonil-metilpropil] 1,2,4-oxadiazóis contra *Bipolaris sorokiniana* 18 In: XXII Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2003, Florianópolis -SC.  
**XXII Congresso Brasileiro de Microbiologia 2003.** , 2003.
28. SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia  
Síntese e Atividade Antifúngica dos 1,2,4-Oxadiazóis Contra *Bipolaris sorokiniana* In: 25a Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas - MG.  
**25a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Livro de Resumo.** Sociedade Brasileira de Química, . p.MD046 -, 2002.
29. SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, CORBELLINI, Valeriano Antonio  
Síntese de 1,2,4-oxadiazóis substituídos na posição 5 com derivados de aminoácidos In: VIII Seminário de Iniciação Científica e VII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC, 2002, Santa Cruz do Sul - RS.  
**VIII Seminário de Iniciação Científica e VII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC - CDRoom 2002.** EDUNISC, 2002.
30. SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, DORNELLES, Luciano, CORBELLINI, Valeriano Antonio, SCROFERNEKER, Maria Lucia, BRAGA, Antonio Luiz  
Síntese e Avaliação da Atividade Antifúngica dos 1,2,4-oxadiazóis derivados de aminoácidos contra *Bipolaris sorokiniana* In: 54a Reunião Anual da SBPC, 2002, Goiânia -GO.  
**54a Reunião Anual da SBPC - Anais/Resumos.** , 2002.
31. SCHWAB, Ricardo Samuel, ROSA, Daiane Milbradt, LANGE, Alexandre Thomasini, DORNELLES, Luciano, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, BRAGA, Antonio Luiz  
Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados de L-aminoácidos In: IX Encontro de Química da Região Sul, 2001, Londrina - PR.  
**IX Encontro de Química da Região Sul - Livro de Resumos.** Londrina: GRAFIMIX - Gráfica e Editora Ltda, 2001. p.QO63 - QO63



## Orientações e Supervisões

### Orientações e Supervisões concluídas

#### Iniciação científica

1. Juliano Braun de Azeredo. **Síntese de ligantes peptídicos derivados de oxazolinas aplicados em reações de adição de aldólica**. 2007. Iniciação científica (Química Licenciatura) - Universidade Federal de Santa Maria

#### Eventos

##### Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) **31ª Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química**, 2008. (Congresso)

Síntese e Aplicação de Peptídeos contendo Enxofre e Selênio em Reações Aldólicas Enantiosseletivas.

2. Apresentação de Poster / Painel no(a) **II Encontro sobre Selênio e Telúrio**, 2008. (Congresso)

Síntese e Aplicação de Peptídeos contendo Enxofre e Selênio em Reações Eantiosseletivas de Arilação de Aldeídos.

3. Apresentação de Poster / Painel no(a) **12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, 2007. (Congresso)

Cysteine-derived ligands in the organocatalytic enantioselective aldol reaction.

4. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XV Encontro de Química da Região Sul - Química e a interdisciplinaridade**, 2007. (Congresso)

Síntese de Peptídeos Quirais e sua Aplicação em Organocatálise.

5. Apresentação (Outras Formas) no(a) **11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, 2005. (Congresso)

Synthesis of Chiral N-Protected alfa-Amino Acid-Derived 1,2,4-Oxadiazoles Mediated by Microwave Irradiation under Solvent-free Condition.

6. Apresentação Oral no(a) **XI Seminário de Iniciação Científica e X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão - Aquecimento Global: Protocolo de Kyoto e Ações para a Redução de Emissão de Poluentes na Atmosfera**, 2005. (Seminário)

XI Seminário de Iniciação Científica e X Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão.

7. Apresentação Oral no(a) **X Seminário de Iniciação Científica e IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2004. (Seminário)

X Seminário de Iniciação Científica e IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC.

8. Apresentação Oral no(a) **XII Encontro de Química da Região Sul - Química - Tecnologia e Desenvolvimento, da ciência básica a tecnológica**, 2004. (Congresso)

XII Encontro de Química da Região Sul - Química - Tecnologia e Desenvolvimento, da ciência básica a tecnológica.

9. Apresentação Oral no(a) **IX Seminário de Iniciação Científica e VIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 2003. (Seminário)

IX Seminário de Iniciação Científica e VIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC.

10. Apresentação Oral no(a) **XI Encontro de Química da Região Sul - A Química e os Novos Desafios**, 2003. (Congresso)

Síntese e Atividade Antifúngica de 1,2,4-oxadiazóis Derivados de D e L-aminoácidos contra *Bipolaris sorokiniana*.

11. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XXII Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 2003. (Congresso)

XXII Congresso Brasileiro de Microbiologia.

12. Apresentação Oral no(a) **VIII Seminário de Iniciação Científica e VII Jornada de ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC**, 2002. (Seminário)  
VIII Seminário de Iniciação Científica e VII Jornada de ensino, Pesquisa e Extensão da UNISC.

13. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **54a Reunião Anual da SBPC - Ciência e Universidade Rompendo Fronteiras**, 2002. (Congresso)  
54a Reunião Anual da SBPC - Ciência e Universidade Rompendo Fronteiras.

14. Apresentação de Poster / Paineis no(a) **IX Encontro de Química da Região Sul**, 2001. (Congresso)  
IX Encontro de Química da Região Sul.

15. **VIII Encontro de Química da Região Sul**, 2000. (Congresso)

## **Bancas**

### **Participação em banca de trabalhos de conclusão**

### **Graduação**

1. SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, DORNELLES, Luciano, SCHWAB, Ricardo Samuel  
Participação em banca de Ana Luisa Maiato. **Preparação e Perspectivas Sintéticas de Compostos Orgânicos Derivados do Glicerol**, 2009  
(Química Industrial) Universidade de Santa Cruz do Sul

2. SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, DORNELLES, Luciano, SCHWAB, Ricardo Samuel, SCHNEIDER, Rosana de Cassia de Souza  
Participação em banca de Daniel de Oliveira. **Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de compostos derivados do Glicerol**, 2009  
(Química Industrial) Universidade de Santa Cruz do Sul

3. SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, SCHWAB, Ricardo Samuel, CORBELLINI, Valeriano Antonio  
Participação em banca de Bruna Lawisch. **Síntese e Caracterização de 1,3,4-oxadiazóis com Potencial Atividade Farmacológica**, 2009  
(Farmácia) Universidade de Santa Cruz do Sul

4. DORNELLES, Luciano, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, SCHWAB, Ricardo Samuel  
Participação em banca de Joice Viviane da Silva. **Síntese de 1,2,4-oxadiazóis a partir de reações entre arilamídoximas e L-aminoácidos em meio livre de solventes**, 2007  
(Química Industrial) Universidade de Santa Cruz do Sul

---

## **Totais de produção**

### **Produção bibliográfica**

Artigos completos publicado em periódico..... 9  
Trabalhos publicados em anais de eventos..... 31

### **Orientações**

Orientação concluída (iniciação científica)..... 1

### **Eventos**

Participações em eventos (congresso)..... 11  
Participações em eventos (seminário)..... 4  
Participação em banca de trabalhos de conclusão (graduação)..... 4

---

## **Citações em bases bibliográficas**

**Web of Science** Número total de citações : 34; Número de trabalhos : 7 Data : 17/07/2010; Fator H: 4;  
Nome(s) do autor utilizado(s) na consulta para obter o total de citações: schwab rs

**SCOPUS** Número total de citações : 32; Número de trabalhos : 8 Data : 21/06/2010  
Nome(s) do autor utilizado(s) na consulta para obter o total de citações: schwab rs



## Organocatalytic asymmetric aldol reactions mediated by a cysteine-derived prolinamide

Ricardo S. Schwab<sup>a</sup>, Fábio Z. Galetto<sup>a</sup>, Juliano B. Azeredo<sup>a</sup>, Antonio L. Braga<sup>a</sup>,  
Diogo S. Lüdtkke<sup>b,\*</sup>, Márcio W. Paixão<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 05508-900 São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-800 São Paulo, SP, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 7 May 2008

Accepted 5 June 2008

Available online 12 June 2008

#### Keywords:

Asymmetric catalysis

Aldol reactions

Organocatalysis

Cysteine

### ABSTRACT

In this Letter, a cysteine-derived prolinamide is described to act as a robust and effective organocatalyst for enantioselective aldol reactions.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The search for new catalysts that display high activity and exquisite selectivity is a major focus of current research in the field of asymmetric synthesis. In this context, the use of chiral small organic molecules as catalysts has recently experienced a renaissance and the field of asymmetric organocatalysis has become a highly active area of research with many opportunities for discovery of new reactions and their application in asymmetric synthesis.<sup>1</sup>

In this context, the amino acid proline occupies a central role, since it is described to catalyze more than 10 different enantioselective C–C and C–heteroatom bond-forming reactions, which would render to it the status of a privileged catalyst.<sup>2</sup> However, despite the ability of proline to successfully catalyze many asymmetric transformations, some drawbacks still need to be overcome, for example, its low solubility in most organic solvents, usually high catalyst loadings and difficult tuning of its reactivity through structural modifications. Therefore, several derivatives, based in the proline framework that might exhibit improved reactivity and selectivity have been synthesized and their catalytic properties have been evaluated. In particular, secondary amides derived from the condensation of proline and a chiral amino alcohol have found to provide higher yields and ee's than proline itself, in the asymmetric aldol reaction of acetone with several aldehydes.<sup>3,4</sup> Additionally, chiral sulfur ligands and catalysts have been successfully

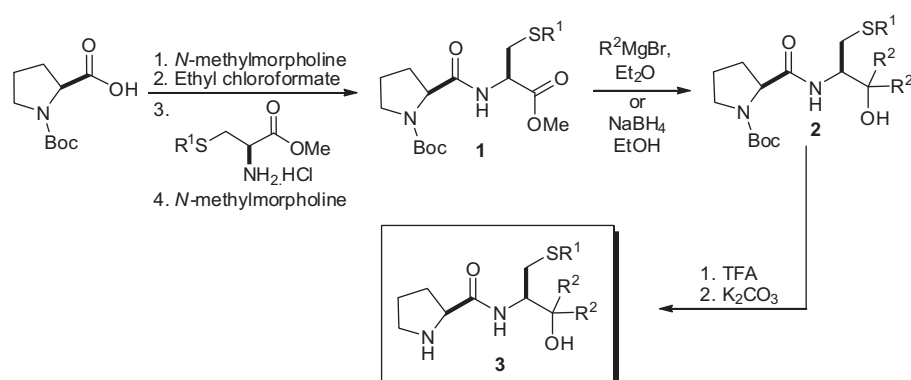
employed in a number of transition metal-catalyzed asymmetric transformations, particularly with soft metals.<sup>5,6</sup> On the other hand, the incorporation of a sulfur in organocatalysts is still rare, and only a few examples are described in the literature.<sup>7</sup> For example, sulfur-containing organocatalysts have been used in asymmetric aldol,<sup>8</sup> Mannich,<sup>9</sup> and Michael additions.<sup>10</sup> To the best of our knowledge, no catalyst with selenium has been described thus far.<sup>11</sup>

In the context of our continuing interest in the development of chiral organochalcogen compounds and their application as ligands and catalysts in asymmetric synthesis, we describe herein the preparation of a series of chiral cysteine-derived prolinamides and their application in the organocatalytic asymmetric aldol reaction. Additionally, for the first time, a selenium-containing chiral molecule was evaluated in organic catalysis.

The organocatalysts **3** were synthesized in a short, high yielding sequence, starting from *N*-Boc-L-proline, which reacted with the appropriate *S*-alkyl-L-cysteine methyl ester to afford amide **1**. Double Grignard addition to the ester group or reduction with sodium borohydride, followed by removal of the Boc group delivered the desired organocatalysts **3** in good overall yields (Scheme 1).<sup>12</sup>

First, organocatalyst **3a** was chosen for optimization studies and several parameters such as temperature, solvent, and catalyst loading were screened in the aldol reaction between acetone and benzaldehyde and the results are depicted in Table 1. Performing the reaction in the presence 10 mol % of **3a**, at room temperature and using acetone as the solvent, the aldol product was obtained in only 40% ee. A decrease in the temperature resulted in an increase

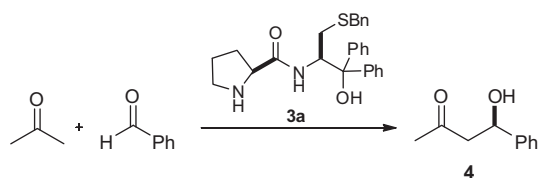
\* Corresponding authors. Tel.: +55 11 3091 3687; fax: +55 11 3815 4418 (D.S.L.).  
E-mail addresses: [dsludtke@usp.br](mailto:dsludtke@usp.br) (D. S. Lüdtkke), [marelloweber@gmail.com](mailto:marelloweber@gmail.com) (M. W. Paixão).



Scheme 1. Synthesis of organocatalysts.

Table 1

Optimization studies: effects of temperature, solvent, and catalyst loading in the aldol reaction of acetone with benzaldehyde



#	<b>3a</b> (mol %)	Solvent	Temp. (°C)	Yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>3a</b> (10)	Acetone	25	65	40
2	<b>3a</b> (10)	Acetone	0	58	70
3	<b>3a</b> (10)	Acetone	-15	83	94
4	<b>3a</b> (10)	Acetone	-70	35	97
5	<b>3a</b> (10)	Acetonitrile	-15	40	93
6	<b>3a</b> (10)	Chloroform	-15	37	84
7	<b>3a</b> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-15	08	81
8	<b>3a</b> (10)	DMSO	-15	24	93
9	<b>3a</b> (10)	THF	-15	46	93
10	<b>3a</b> (10)	1,4-Dioxane	-15	10	73
11	<b>3a</b> (10)	DMF	-15	62	97
12	<b>3a</b> (10)	Toluene	-15	58	90
13	<b>3a</b> (5)	Acetone	-15	55	90

<sup>a</sup> Isolated yield.

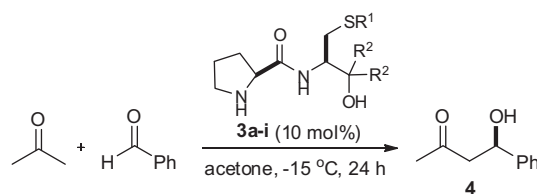
<sup>b</sup> Enantioselectivities were determined by HPLC analysis and absolute configurations were determined by comparison with the literature data.<sup>4</sup>

in the enantioselectivity of the reaction and the aldol product **4** was obtained in 94% ee, when the reaction was performed at -15 °C. It is important to mention that the yield also increased by carrying out the reaction at this temperature, mainly due to suppression of side reactions such as the elimination of water from the aldol product. Further decrease in the temperature to -70 °C led to a slight increase in the ee (94% vs 97%; compare entries 3 and 4), but the yield dropped from 83% to only 35%. Next, the effect of the solvent was examined. Performing the reaction in several polar solvents such as acetonitrile, chloroform, dichloromethane, DMSO, THF, and 1,4-dioxane always resulted in diminished yields and ee's, compared to the result obtained with acetone as the solvent (entries 5–10). A further improvement in the enantioselectivity was achieved using DMF as solvent, and the aldol adduct was obtained in 97% ee, although in a lower yield of 62% (entry 11). When the solvent was changed to the apolar toluene, the product **4** was obtained with moderate yield and in ee of 90% (entry 12). The amount of catalyst was also examined, and we observed a decrease, in both yield and enantioselectivity, when the loading of **3a** was reduced to 5 mol %.

The best conditions determined for catalyst **3a** were then extended to catalysts **3b–h**, in order to determine which structural

Table 2

Influence of the structure of the catalyst in the organocatalytic asymmetric aldol reaction



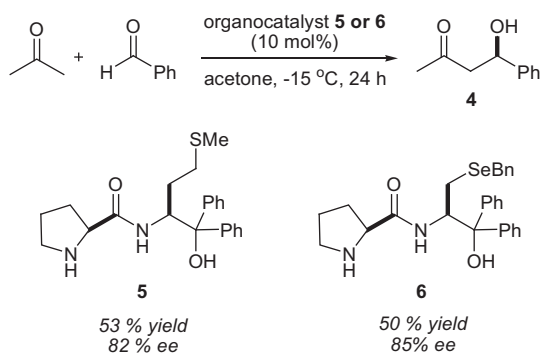
Entry	Catalyst	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>3a</b>	Bn	Ph	83	94
2	<b>3b</b>	Bn	Me	41	67
3	<b>3c</b>	Bn	Et	39	71
4	<b>3d</b>	Bn	Decyl	40	60
5	<b>3e</b>	Bn	Bn	35	74
6	<b>3f</b>	Bn	H	34	67
7	<b>3g</b>	Me	Ph	60	82
8	<b>3h</b>	Et	Ph	55	79

<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Enantioselectivities were determined by HPLC analysis and absolute configurations were determined by comparison with the literature data.<sup>4</sup>

features of the sulfurated amide moiety would be responsible for the high levels of asymmetric induction. By examining the results depicted in Table 2, we can conclude that the presence of a *gem*-diphenyl group is crucial for a high enantioselectivity. When the *gem*-diphenyl group was replaced by a *gem*-dialkyl group, dramatic decrease in ee could be observed (94% vs 60–74%; compare entries 1 and 2–5). The best result for the *gem*-dialkyl series was achieved when R<sup>2</sup> = Bn, which resulted in a 74% ee of the product (entry 5). When R<sup>2</sup> was H, the result was similar to those obtained with catalysts with alkyl groups in the β-position and **4** was formed in only 34% yield and a moderate 67% ee (entry 6). Additionally, the substitution pattern at the sulfur atom also plays a role in the enantioselectivity. The replacement of the S-Bn group by either an S-Me or S-Et group led to a diminished level of enantioselection and a decrease in the yield.

Further modifications in the structure of the organocatalyst were made, by changing the chalcogen moiety (Scheme 2). First, we prepared a catalyst derived from L-methionine in order to increase the tether length between the sulfur atom and the pyrrolidine ring. Thus, organocatalyst **5** was prepared according to the same strategy depicted in Scheme 1, only changing the L-cysteine derivative by the appropriate protected L-methionine. Evaluation of the behavior of the catalyst in the asymmetric addition of acetone to benzaldehyde, under our optimized conditions, delivered the aldol product in 53% yield and an ee of 82%. This result is



**Scheme 2.** Asymmetric aldol reaction organocatalyzed by **5** or **6**. Yields and ee's refer to product **4**.

inferior to that obtained with organocatalyst **3a** (83% yield, 94% ee) and is comparable to that obtained with **3g** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ; 60% yield, 82% ee). These results indicate that the distance between the sulfur atom and the pyrrolidine nucleus does not play a significant role in the reaction outcome. Another change that was made, aiming to refine the catalytic properties of our system, was the replacement of *L*-cysteine by their selenium analog, *L*-selenocysteine.<sup>13</sup> In this way, organocatalyst **6** was prepared and its catalytic behavior was tested toward our standard reaction, and the aldol product was isolated in 50% yield and 85% ee. Direct comparison of the results achieved using this selenium-derived prolinamide with **3a** shows that the selenium atom does not improve the efficiency of the catalyst.

The optimal conditions were employed for the organocatalytic asymmetric aldol reaction of acetone with a broad scope of aldehydes and the results of this study are summarized in Table 3. In general, high enantioselectivities (82–94% ee) were obtained with aldehydes substituted in the 4 position, with the exception of the *para*-nitrobenzaldehyde, which furnished the corresponding aldol adduct in a moderate 64% ee. The catalytic system displays some sensitivity toward steric effects, and *ortho*-substituted benzaldehydes resulted in slightly decreased levels of ee's.

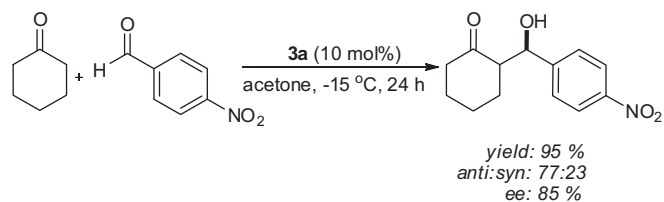
The aldol reaction between the 2-cyclohexan-1-one and 4-nitrobenzaldehyde also proceeded smoothly under the standard conditions, affording the corresponding product in 95% yield and 77:23 of diastereomeric ratio, favoring the *anti* diastereomer with high level of enantioselectivity (Scheme 3).

**Table 3**  
Organocatalytic asymmetric aldol reaction of acetone with several aromatic aldehydes

Entry	Product	R <sup>3</sup>	Yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>4a</b>	Ph	83	94
2	<b>4b</b>	4-NO <sub>2</sub> Ph	40	64
3	<b>4c</b>	2-NO <sub>2</sub> Ph	53	61
4	<b>4d</b>	4-ClPh	57	87
5	<b>4e</b>	4-MePh	56	85
6	<b>4f</b>	2-MePh	56	81
7	<b>4g</b>	4-OMePh	35	82
8	<b>4h</b>	2-OMePh	36	72

<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Enantioselectivities were determined by HPLC analysis and absolute configurations were determined by comparison with the literature data.<sup>4</sup>



**Scheme 3.** Organocatalytic asymmetric aldol reaction with cyclohexanone.

In summary, the results from this investigation demonstrate that the cysteine-derived prolinamide is a robust and effective catalyst for enantioselective aldol reaction. Expanding the scope of this organocatalyst in asymmetric transformations is underway in this laboratory.<sup>14</sup>

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge CNPq, CAPES (Ph.D. fellowship to R. S. Schwab), and FAPESP (Grant 07/02382-7 and scholarship to M. W. Paixão) for financial support.

## References and notes

- For selected reviews on asymmetric organocatalysis, see: (a) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175; (c) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; (d) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79–87; (e) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27; (f) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470; (g) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; (h) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; (i) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812.
- (a) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691–1693; (b) Limbach, M. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 119–133.
- (a) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, S.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262–5263; (b) Guo, H.-M.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Chem. Commun.* **2005**, 1450–1452; (c) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285–9289; (d) Chen, X.-H.; Luo, S.-W.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 689–701; (e) Xiong, Y.; Wang, F.; Dong, S. X.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Synlett* **2008**, 73–76; (f) Liu, K.; Haeussinger, D.; Woggon, W. D. *Synlett* **2007**, 2298–2300; (g) Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Synlett* **2007**, 795–799; (h) Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 2215–2217; (i) Tsogoeva, S. B.; Jagtap, S. B. *Synlett* **2004**, 2624–2626; (j) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901–1902.
- (a) Raj, M.; Maya, V.; Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097–4099; (b) Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593–2595.
- Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133–5209.
- Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297–1330.
- For a very interesting paper on the asymmetric Rauhut–Currier reaction catalyzed by protected cysteine, see: Aroyan, C. E.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 256–267.
- (a) Gryco, D.; Lipinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948–1952; (b) Gryco, D.; Lipinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3864–3876; (c) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- (a) Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas, C. F., III. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201; (b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.
- (a) Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5803–5806; Intramolecular Michael addition: (b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028–16029.
- For review on the application of chiral organoselenium compounds in asymmetric catalysis, see: (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453–1466; (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921–1938; (c) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740–3749.
- General procedure for the synthesis of compound 3a*: Under an argon atmosphere, *N*-methylmorpholine (1.01 g, 10 mmol) was added to a solution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-proline (2.15 g, 10 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (100 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min at this temperature, ethyl chloroformate (1.08 g, 10 mmol) was added dropwise and stirring was prolonged for additional 30 min at 0 °C. After this time a CHCl<sub>3</sub> (10 mL) solution of the *S*-Bn-*L*-cysteine methyl ester (2.61 g, 10 mmol) was added dropwise, followed by 1 equiv of *N*-methylmorpholine and the resulting solution was stirred at 0 °C for additional 1 h and then at room temperature for 24 h. After this time the solution was diluted with 30 mL of CHCl<sub>3</sub>, and washed with 1 M NaOH (2 × 20 mL), 1 M HCl

(2 × 20 mL), and brine (20 mL). The combined organic layers were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The resulting product was used without further purification. PhMgBr (15 mmol) in Et<sub>2</sub>O (15 mL, 1 M solution) was added to a Et<sub>2</sub>O (10 mL) solution of **1** (5 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for additional 24 h at room temperature. After this time, the reaction mixture was quenched with aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and extracted with AcOEt (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography, first eluting with hexanes and then with a mixture of hexanes/ethyl acetate (70:30), furnishing the desired product in 60% yield. The Boc protecting group was removed by treatment with trifluoroacetic acid (3.66 mL), which was slowly added to *N*-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolinamide **2a** (1 g, 1.83 mmol) at 0 °C, and the resulting solution was stirred for 4 h at room temperature. Excess of trifluoroacetic acid was carefully neutralized by adding solid potassium carbonate, the whole mixture was filtered and the solvent was removed to obtain the pure product. Analytical data for **3a**: Yield: 90%;  $[\alpha]_D^{20}$  –115.7 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.47 (m, 4H), 7.17 (m, 11H), 5.97 (br, 1H), 4.59 (t, 1H, *J* = 10.6 Hz), 3.58 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.27 (m, 1H). <sup>13</sup>C

NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.0, 146.1, 144.7, 138.3, 128.7, 128.4, 128.2, 127.9, 126.8, 126.7, 126.6, 125.7, 125.5, 80.6, 60.4, 57.8, 46.9, 36.7, 31.9, 30.4, 25.4. HRMS-ESI: *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>: 447.2101; found: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup>: 447.2098.

- (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Galetto, F. Z.; Paixão, M. W.; Schwab, R. S.; Taube, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5327–5331; (b) Braga, A. L.; Schneider, P. H.; Paixão, M. W.; Deobald, A. M.; Peppe, C.; Bottega, D. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4305–4307; (c) Schneider, A.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1019–1102.
- General procedure for the enantioselective direct aldol reaction*: A solution of a catalyst **3a** (0.1 mmol) in dry acetone (1 mL) was stirred at the temperature indicated in the tables, for 30 min. Aldehyde (1 mmol) was then added and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 24 h. After completion of the reaction, as indicated by TLC, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride solution and the whole mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). The organic layer was washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane–ethyl acetate (8:2) and the ee's were determined by HPLC analysis using Chiralcel OD-H or Chiralpak AD-H columns.

## Chiral Chalcogen Peptides as Ligands for the Catalytic Enantioselective Aryl Transfer Reaction to Aldehydes

Ricardo S. Schwab,<sup>[a]</sup> Letiere C. Soares,<sup>[a]</sup> Luciano Dornelles,<sup>[a]</sup> Oscar E. D. Rodrigues,<sup>\*[a]</sup> Márcio W. Paixão,<sup>[b]</sup> Marcelo Godoi,<sup>[c]</sup> and Antonio L. Braga<sup>\*[c]</sup>

**Keywords:** Asymmetric synthesis / Chalcogen peptides / Arylboronic acids / Diarylmethanols / Organozinc reagents / Selenium

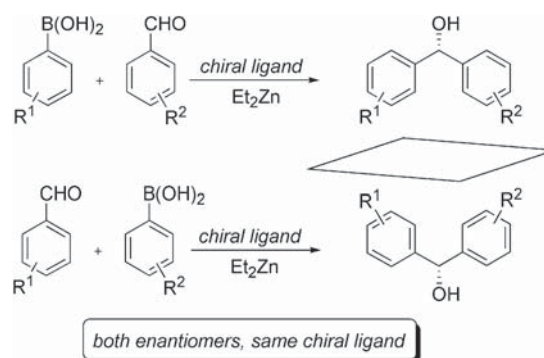
A new series of chiral chalcogen peptides were synthesized from inexpensive and commercially available starting materials. The synthesized compounds were tested as catalysts in the enantioselective arylation of aldehydes by using aryl-

boronic acids as the aryl source. The desired diarylmethanols were obtained in excellent yields and with enantioselectivities up to 91 % ee.

### Introduction

The addition of organometallic reagents to carbonyl compounds is one of the most important carbon–carbon bond-forming processes in synthetic organic chemistry.<sup>[1]</sup> The enantioselective nature of this reaction provides particularly useful access to chiral secondary alcohols, which are important building blocks and ubiquitous subunits present in many biologically active compounds as well as in medicinal applications. In this context the asymmetric arylation of aldehydes in the presence of a chiral ligand has received special attention<sup>[2]</sup> since it affords access to chiral diarylmethanols,<sup>[3]</sup> which are useful intermediates in the synthesis of bioactive compounds and natural products.<sup>[4]</sup>

The application of boronic acids as a nucleophilic aryl species source, through a boron/zinc<sup>[5]</sup> exchange, is the most commonly used protocol to afford the respective diarylmethanols. This method allows the exploitation of a broad range of substituted aryl transfer reagents, since a large number of arylboronic acids are commercially available. Another interesting feature of this reaction is that both enantiomers of a given product can be prepared by using the same chiral ligand, simply with an appropriate choice of the reaction partners: arylboronic acid and aldehyde (Scheme 1).



Scheme 1. Catalytic arylation of aldehydes with arylboronic acids.

Despite the potential usefulness of this protocol, the asymmetric version of this addition is a dynamic field. The design of catalysts for the enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes has been the focus of intensive research. However, only a few efficient catalysts have been developed for this purpose, and most of them are based on bidentate compounds. Successful results for the synthesis of optically active diarylmethanols have been obtained mainly by using chiral  $\beta$ -amino alcohols.<sup>[6]</sup> Furthermore, the efficient application of ligands bearing organochalcogen moieties are still rare. Recently, the use of chiral amino sulfides for this purpose has been described, affording the desired product with high yields and selectivities (Figure 1).<sup>[7]</sup>

However, to the best of our knowledge, the application of chiral selenium-based compounds as catalysts for the enantioselective addition of PhZnEt to carbonyl compounds is not common, and only the ligand developed by Bolm et al.<sup>[8]</sup> has been applied for this purpose (Figure 1).

In addition, peptide-based ligands offer attractive and practical options in the development of new ligands for

[a] Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil  
Fax: +55-55-3220-8998  
E-mail: rodriguesod@gmail.com

[b] Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil

[c] Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-970 Florianópolis, SC, Brazil  
E-mail: albraga@qmc.ufsc.br

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201000237>.



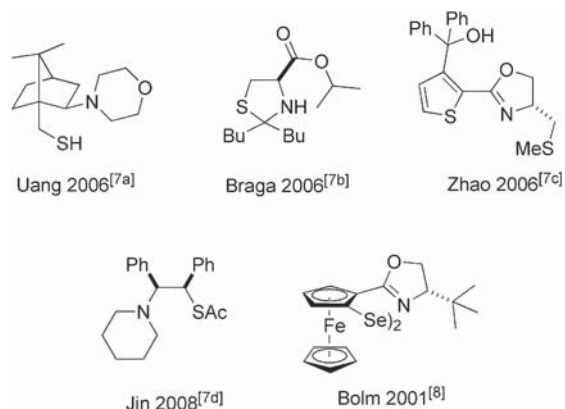


Figure 1. Chiral amino chalcogenides employed as ligands in the enantioselective arylation of aldehydes.

asymmetric transformations. Peptides are easily prepared, consist of readily available chiral building blocks and are modular. They have been extensively applied in asymmetric organocatalysis.<sup>[9]</sup> Nevertheless, their applications in the asymmetric addition of organozinc reagents to carbonyl compounds has rarely been described.<sup>[10]</sup>

As part of our growing interest in the development of new chiral organochalcogen compounds for asymmetric transformations,<sup>[11]</sup> we describe herein the application of this new class of peptides (**1–4**, Figure 2) as chiral ligands for the catalytic enantioselective arylation of aromatic aldehydes with boronic acids. As far as we are aware these are the first chalcogen peptides successfully employed to this aim.

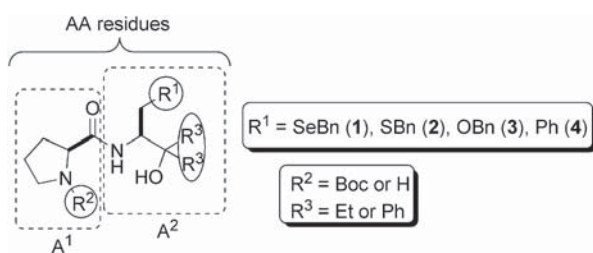
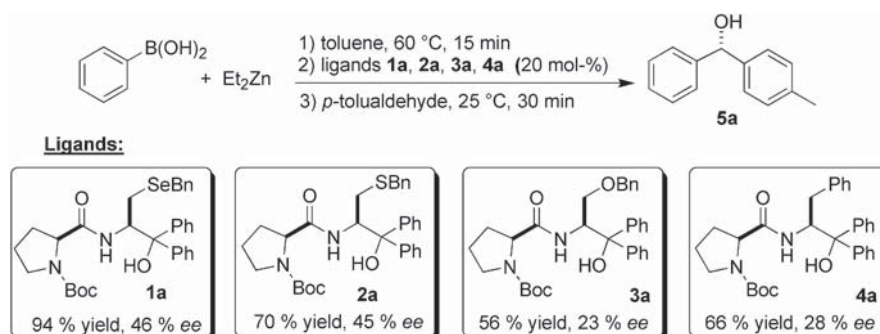


Figure 2. General design of ligands. AA = amino acid.



Scheme 2. Evaluation of chiral relay ligands in the catalytic arylation of *p*-tolualdehyde with phenylboronic acid.

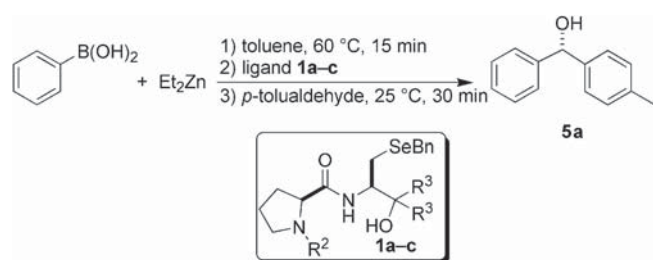
## Results and Discussion

Firstly, the *N*-Boc peptides **1–4** were synthesized in a few steps with high yields.<sup>[9c]</sup> The modular nature of chalcogen peptide ligands was exploited in the systematic alteration of each structural unit. Initially, we decided to examine the influence of the  $R^1$  group of chalcogeno peptides, while the  $R^2$  and  $R^3$  positions were held constant. The compounds were evaluated as ligands for the enantioselective addition of  $\text{PhZnEt}$  to *p*-tolualdehyde as depicted in the Scheme 2.

Variations in the  $R^1$  group showed that it plays an important role in the enantioselectivity and yield of the reaction. On analyzing Scheme 2, it is possible to observe that the peptide derived from L-selenocysteine derivative **1a**, presented the best performance, affording the desired diarylmethanol in high yield (94%) and with reasonable enantioselectivity (46%). Interestingly, by replacing selenium (ligand **1a**) with sulfur (ligand **2a**) the optical purity remained, but the yield dramatically decreased (70%). Thus, based on these results the greater ability of selenium to act as a ligand, compared with sulfur, leads us to conclude that the selenium moiety plays an important role in this reaction.<sup>[12]</sup> In order to bring to light this chemical behaviour, we replaced the chalcogen-Bn group ( $R^1$ ) by an oxygen-Bn or a phenyl group. Thus, ligands **3a** and **4a** were tested under the same general protocol, affording the desired products, however in only 56 and 66% yield and with 23 and 28% *ee*, respectively (Scheme 2). These results suggest that the chalcogen group is an important component of the catalyst for this reaction, having considerable influence on the yield and selectivity.

To verify the possibility for steric and electronic refinement in the structure of ligands **1**, we performed the deprotection of the Boc group (Table 1). The reaction of the chiral peptide **1a** with TFA proceeded smoothly at room temperature to give the free amino peptide **1b** in good yield. The ligand **1b** showed better performance than **1a** in terms of conversion and enantioselection (Entry 2). This result might be explained based on the fact that the amine group possesses a lone pair, and thus it coordinates with the zinc atom more efficiently than the carbamate moiety.

By extending our studies to other chiral seleno ligands with variations at the  $R^3$  position, we could observe that the presence of a sterically hindered group was crucial for a high enantioselectivity. When the *gem*-diphenyl group was

Table 1. Catalytic arylation of *p*-tolualdehyde with phenylboronic acid.<sup>[a]</sup>

Entry	Ligand (mol-%)	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield <sup>[b]</sup> [%]	ee <sup>[c,d]</sup> [%]
1	<b>1a</b> (20)	Boc	Ph	94	46 ( <i>S</i> )
2	<b>1b</b> (20)	H	Ph	97	71 ( <i>S</i> )
3 <sup>[e]</sup>	<b>1b</b> (20)	H	Ph	50	57 ( <i>S</i> )
4 <sup>[f]</sup>	<b>1b</b> (20)	H	Ph	50	63 ( <i>S</i> )
5	<b>1b</b> (10)	H	Ph	80	40 ( <i>S</i> )
6	<b>1c</b> (20)	H	Et	67	racemic

[a] Reactions were performed on a 0.5 mmol scale with PhB(OH)<sub>2</sub> (2.4 equiv.), Et<sub>2</sub>Zn (7.2 equiv.) in toluene (first at 60 °C for 15 min, then at room temperature for 30 min).<sup>[14]</sup> [b] Isolated yield of the corresponding product. [c] Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC on a Chiralcel OD-H column. [d] Absolute configuration assigned by correlation to literature data.<sup>[15]</sup> [e] Reaction was carried out at 0 °C. [f] 5 mol-% of DiMPEG 1000 was added.

replaced by a *gem*-diethyl group, total racemization of the substrate took place (Entry 2 vs. 6). Therefore, steric factors appear to play a dominant role in determining the enantioselectivity in this series of ligands.

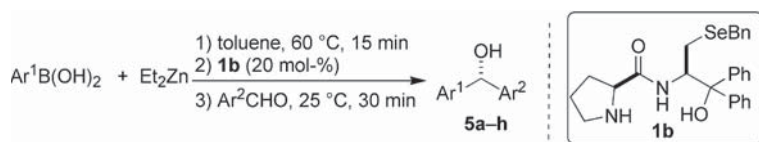
We also found that the temperature has a significant influence on the reaction, and the best results were achieved at room temperature. When the reaction was performed at 0 °C, the desired product was obtained with lower yield and enantioselectivity (Entry 2 vs. 3). In order to improve the enantioselectivity, an additive (DiMPEG)<sup>[13]</sup> was added, and again lower enantioselectivity and yield were observed (Entry 4). These findings may be due to the strong interactions between DiMPEG and PhZnEt, leading to the delivery of the phenyl group without the influence of a chiral environment.<sup>[7b]</sup> We also evaluated the ligand loading; how-

ever, on decreasing the amount of ligand to 10 mol-% the diaryl-methanol was obtained with 80% yield and 40% *ee* (Entry 5).

With the optimized conditions and having established ligand **1b** as the most effective one for the asymmetric addition of arylzinc reagents to aromatic aldehydes, we extended the scope of our protocol to several aldehydes with different steric and electronic features (Table 2). In terms of steric effect, the reaction with 2-tolualdehyde underwent smooth aryl addition with 91% *ee* and nearly quantitative yield (Entry 2). It seems that due to the nearness of the carbonyl position of the bulky group in the 2-tolualdehyde to that of 4-tolualdehyde, the transfer of the aryl group occurs with a slightly higher enantiomeric control (Entry 1 vs. 2). A contrasting result was achieved when 2-methoxybenzaldehyde was used as the electrophile. In this case a potential chelating effect between the zinc atom and the methoxy substituent might be responsible for the decrease in enantioselectivity (Entry 2 vs. 4). However, the reaction was not greatly influenced by electronic effects. As shown in Table 2, electron-donating or -withdrawing groups afforded the respective products with the same level of enantioselectivity (Entries 3 and 5).

To extend the scope of our methodology and the efficiency of the aryl transfer to aldehydes, we tested different substituted arylboronic acids. The corresponding compounds were obtained with good yields and with remarkable enantioselectivities (Entries 7 and 8). For example, the aryl transfer reaction from (4-methylphenyl)boronic acid to benzaldehyde occurred with 66% *ee* (Entry 7). This is an interesting feature of the methodology employed, since both enantiomers of a given product can be easily prepared in good yield and with reasonable enantiomeric excesses by using the same chiral ligand, simply through the appropriate choice of reaction partners: arylboronic acid and aldehyde.

In order to demonstrate the utility of this method in synthesizing building blocks for biologically active compounds, their application to important target molecules is shown in Figure 3. The synthesis of a direct precursor for (*S*)-orphen-

Table 2. Catalytic arylation of aldehydes with arylboronic acids by using ligand **1b**.

Entry	Product	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Yield <sup>[a]</sup> [%]	ee <sup>[b,c]</sup> [%]
1	<b>5a</b>	Ph	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	71 ( <i>S</i> )
2	<b>5b</b>	Ph	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	91 ( <i>S</i> )
3	<b>5c</b>	Ph	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	80 ( <i>S</i> )
4	<b>5d</b>	Ph	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87	65 ( <i>S</i> )
5	<b>5e</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	77 ( <i>S</i> )
6	<b>5f</b>	Ph	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	78 ( <i>S</i> )
7	<b>5g</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	63	66 ( <i>R</i> )
8	<b>5h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	88	51 ( <i>R</i> )

[a] Isolated yield of the corresponding product. [b] Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis. [c] Absolute configuration assigned by correlation to literature data.<sup>[15]</sup>

adrine,<sup>[16]</sup> an anticholinergic and antihistaminic agent,<sup>[4]</sup> could be achieved by the reaction of 2-toluadehyde with high efficiency (91% *ee* and 98% yield).

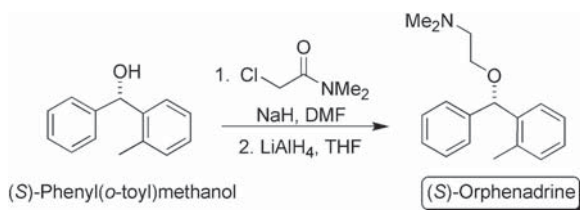


Figure 3. Biologically active (*S*)-orphenadrine.

## Conclusions

We have developed a new class of chalcogen-based ligands for the enantioselective arylation of aromatic aldehydes. This is the first time that seleno peptides have been applied in the asymmetric arylation of aromatic aldehydes with good results. The modular synthesis of these ligands allowed the easy modification of three different sites. In the presence of chiral ligand **1b**, the corresponding diarylmethanols were obtained in excellent yields and with high enantioselectivities (up to 91% *ee*).

We believe that the chemistry described herein represents a new direction for the design of bifunctional, chiral chalcogen peptide ligands and their application in asymmetric catalysis. Intensive research in this area is in progress in our laboratory.

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): General experimental methods and characterization data.

## Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – INCT Catálise e INCT NANOBIOSSIMES) for financial support. R. S. S. also thanks CAPES for a PhD fellowship. M. W. P. acknowledges Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (grants 2009/07281-0 and 2009/14352-0).

- [1] a) D. A. Evans, *Science* **1988**, *240*, 420–426; b) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49–69; c) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188; d) K. Soai, T. Shibata, in: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**, pp. 1–911.
- [2] For a recent review on catalytic enantioselective arylation, see: a) F. Schmidt, R. T. Stemmler, J. Rudolph, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454–470; b) M. W. Paixão, A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813–830.
- [3] a) C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284–3308; b) V. Dimitrovi, K. Kostova, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176–182; c) J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175–4178; d) L. Salvi, J. G. Kim, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483–12493.
- [4] a) K. Meguro, M. Aizawa, T. Sohda, Y. Kawamatsu, A. Nagaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3787–3797; b) F. Toda, K. Tanaka, K. Koshiro, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 873–874; c) S. Stanchev, R. Rakovska, N. Berova, G. Snatzke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183–198; d) M. Botta, V. Summa, F. Corelli, G. Di Pietro, P. Lombardi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1263–1266; e) K. Yamamoto, K. Tsurumi, F. Sakurai, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2008**, 3585–3590.
- [5] For B/Zn exchange reactions, see: a) M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2449–2452; b) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 170–173; c) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593–1594; d) F. Langer, L. Schwink, A. Devasagayraj, P.-Y. Chavant, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8229–8243; e) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414–4435; f) O. Pietro, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955–1957; g) V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3341–3344; h) V. J. Forrat, O. Pietro, D. Ramón, M. Yus, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4431–4445; i) V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2054–2058; j) V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 537–541; k) X. Huang, L. Wu, J. Xu, L. Zong, H. Hu, Y. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6823–6826; l) V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 65–67.
- [6] a) C. Bolm, J. Rudolph, F. Schmidt, *Synthesis* **2005**, 840–842; b) S. Özçubukçu, F. Schmidt, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407–1409; c) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, M. W. Paixão, *Chem. Commun.* **2005**, 2512–2514; d) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, P. H. Schneider, M. W. Paixão, A. Schneider, L. A. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827–7830; e) X. y. Liu, X. y. Wu, Z. Chai, Y. y. Wu, G. Zhao, S. z. Zhu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7432–7435; f) S. Dahmen, M. Lormann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4597–4600; g) J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175–4178; h) G. Lu, F. Y. Kwong, J.-W. Ruan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115–4120; i) M. W. Paixão, M. de Godoi, C. R. B. Rhoden, B. Westermann, L. A. Wessjohann, D. S. Lüdtkke, A. L. Braga, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *261*, 120–124; j) A. L. Braga, M. W. Paixão, B. Westermann, P. H. Schneider, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879–2882; k) J. Ruan, G. Lu, L. Xu, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 76–84; l) M.-C. Wang, Q.-J. Zhang, W.-X. Zhao, X.-D. Wang, X. Ding, T.-T. Jing, M.-P. Song, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168–176; m) C. Liu, Z.-L. Guo, J. Weng, G. Lu, A. S. C. Chan, *Chirality* **2010**, *22*, 159–164.
- [7] a) P.-Y. Wu, H.-L. Wu, B.-J. Uang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 833–835; b) A. L. Braga, P. Milani, F. Vargas, M. W. Paixão, J. A. Sehnem, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2793–2797; c) Z. Chai, X.-Y. Liu, X.-Y. Wu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2442–2447; d) M.-J. Jin, S. M. Sarkar, D.-H. Lee, H. Qiu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1235–1237.
- [8] C. Bolm, M. Kesselgruber, A. Grenz, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 13–15.
- [9] a) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; b) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812; c) R. S. Schwab, F. Z. Galetto, J. B. Azereido, A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, M. W. Paixão, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5094–5097.
- [10] For selected examples, see: a) H.-Q. Cai, C. Chen, L. Liu, J.-M. Ni, R. Wang, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *253*, 86–91; b) C. L. Wieland, H. Deng, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453–15456; c) C. M. Sprout, M. L. Richmond, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7408–7417.
- [11] For selected examples, see: a) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, R. C. Braga, *Synlett* **2006**, 1453–1466; b) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, F. Vargas, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921–1938; c) A. L. Braga, M. W. Paixão, D. S. Lüdtkke, C. C. Silveira, O. E. D. Rodrigues, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635–2638; d) A. L. Braga, P. Milani, M. W. Paixão, G. Zeni, O. E. D. Rodrigues, E. F. Alves, *Chem. Commun.* **2004**, 2488–2489; e) P. H. Schnei-

- der, H. S. Schrekker, C. C. Silveira, L. A. Wessjohann, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715–2722; f) A. L. Braga, D. S. Lüdtkke, E. E. Alberto, J. A. Sehnem, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664–11671; g) A. L. Braga, J. A. Sehnem, F. Vargas, R. C. Braga, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021–9024.
- [12] A. L. Braga, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paixão, H. R. Appelt, C. C. Silveira, D. P. Bottega, *Synthesis* **2002**, 2338–2340.
- [13] J. Rudolph, N. Hermanns, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997–4000.
- [14] C. Jimeno, S. Sayalero, T. Fjermestad, G. Colet, F. Maseras, M. A. Pericàs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098–1101.
- [15] a) C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850–14851; b) F. Schimdt, J. Rudolph, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 703–708.
- [16] K. Yamamoto, K. Tsurumi, F. Sakurai, K. Kondo, T. Aoyama, *Synthesis* **2008**, 3585–3590.

Received: February 21, 2010  
Published Online: May 27, 2010